

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年4月6日 (06.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/036024 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 207/335 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
 A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
 A61P 1/00 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
 A61P 43/00 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)
 C07D 409/04 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
 C07D 409/12 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
 A61K 31/4025 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
 C07D 401/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
 C07D 405/04 (2006.01)

〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番
 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 樽井 直
 樹 (TARUI, Naoki) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀
 川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株
 式会社内 Osaka (JP). 高木 輝文 (TAKAGI, Terufumi)
 [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁
 目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/018572

(22) 国際出願日: 2005年9月30日 (30.09.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-289169 2004年9月30日 (30.09.2004) JP
 特願2005-044740 2005年2月21日 (21.02.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田
薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪
市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

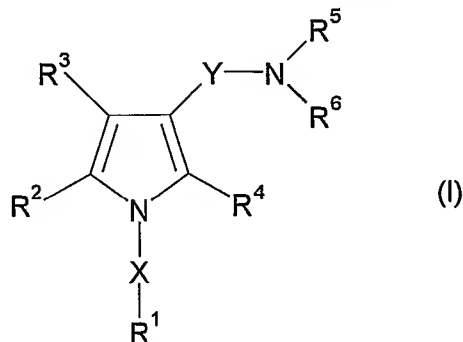
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 梶野 正博 (KA-
JINO, Masahiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川
区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会
社内 Osaka (JP). 蓮岡 淳 (HASUOKA, Atsushi) [JP/JP];

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROTON PUMP INHIBITORS

(54) 発明の名称: プロトンポンプ阻害薬



(57) Abstract: Proton pump inhibitors which have excellent
proton pumping activity and which can be converted in vivo
into proton pump inhibitors to exhibit antiulcer effect and so on,
containing compounds represented by the general formula (I) or
salts thereof or prodrugs of the same: (I) wherein X and Y are each
independently a free valency or a spacer whose main chain has
1 to 20 carbon atoms; R¹ is an optionally substituted hydrocarbon
group or an optionally substituted heterocyclic group; R², R³ and
R⁴ are each independently hydrogen, an optionally substituted
hydrocarbon group, optionally substituted thienyl, optionally
substituted benzo[b]thienyl, optionally substituted furyl, optionally
substituted pyridyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally
substituted pyrimidinyl, acyl, halogeno, cyano, or nitro; and R⁵ and

R⁶ are each independently hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group.

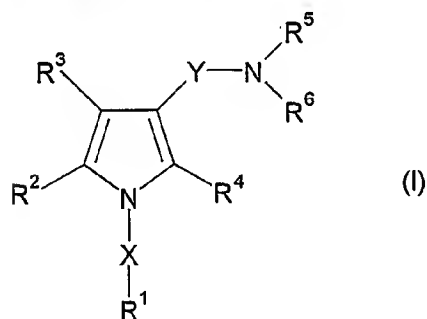
[続葉有]

WO 2006/036024 A1



(57) 要約:

優れたプロトンポンプ作用を有し、生体内でプロトンポンプ阻害剤に変換されて抗潰瘍作用等を示す、式 (I)



[式中、XおよびYは、同一または異なって、結合手または主鎖が原子数1ないし20のスペーサーを、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R²、R³およびR⁴は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ[b]チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基、置換されていてもよいピリミジニル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す]で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるプロトンポンプ阻害薬を提供する。

明細書

プロトンポンプ阻害薬

技術分野

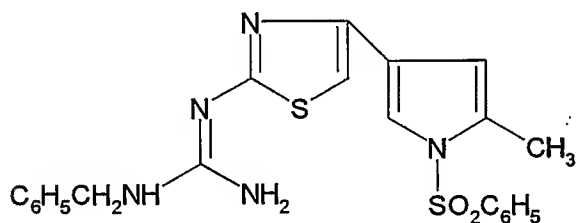
本発明は、プロトンポンプ阻害活性を有するピロール系化合物に関する。

5

背景技術

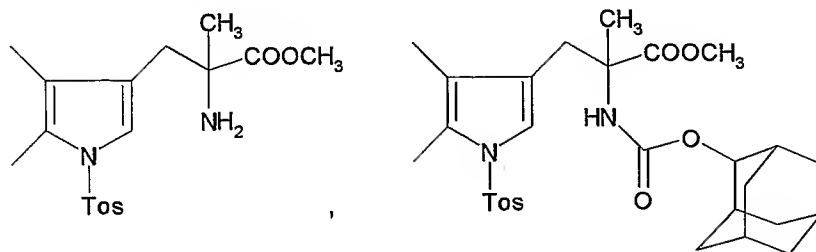
消化性潰瘍および逆流性食道炎等の治療を目的に、胃酸の分泌を抑制するオメプラゾールに代表されるプロトンポンプ阻害剤が広く臨床現場で使用されている。しかしながら、既存のプロトンポンプ阻害剤には、効果、副作用の点で問題点が存在する。すなわち、既存のプロトンポンプ阻害剤は、酸性条件下で不安定であることから腸溶製剤として処方されることが多く、その場合、作用の発現までに数時間を要する。また、既存のプロトンポンプ阻害剤は、代謝酵素多型に基づく治療効果のバラツキやジアゼパム等の薬剤との薬物間相互作用が懸念され、改良が望まれている。

プロトンポンプ阻害作用を有するピロール化合物として、EP-A-0259085には、式



で表される化合物等が記載されている。

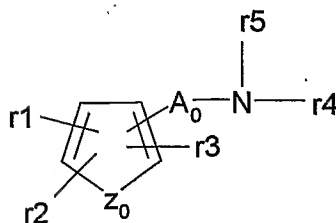
一方、CCK拮抗作用を有する化合物の製造中間体として、国際公開第92/04025号パンフレットには、式



20

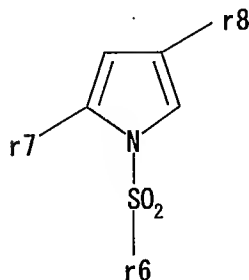
で表される化合物が記載されている。

また、トロンボキサンA₂ (TXA₂) 拮抗作用およびTXA₂ 合成酵素阻害作用を有する化合物として、特開平8-119936号には、式



[式中、r₁はカルボキシ、保護されたカルボキシ、カルボキシ（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルケニルまたは保護されたカルボキシ（低級）アルケニル、r₂は水素；低級アルキル；アミノイミノまたは保護されたアミノイミノを有していてもよい複素環式（低級）アルキル；複素環式（低級）アルケニル；または複素環式カルボニル、r₃は水素または低級アルキル、r₄はアシル、r₅は水素、A₀は低級アルキレン、Z₀はSまたはNHを意味する。但し、r₁がカルボキシまたは保護されたカルボキシを意味する場合、Z₀はNHを意味する]で示される化合物が記載されている。

さらに、新生物の疾患 (neoplastic disease) や自己免疫疾患の治療薬として、国際公開第2004/103968号パンフレットには、式



[式中、r₆はアリール、アラールキルまたはヘテロアリールを、r₇はアリールまたはヘテロアリールを、r₈はアリール、ヘテロアリールまたは置換されていてもよいアミノメチルを示す]で表される化合物が記載されている。

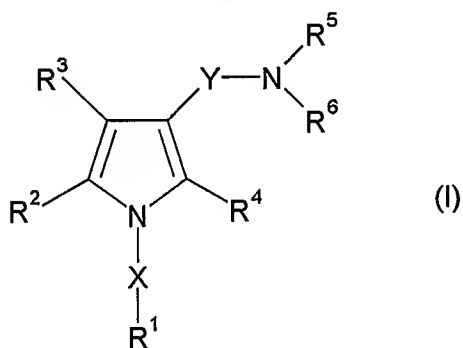
20 既知プロトンポンプ阻害剤と同様に胃酸の分泌を効果的に抑制し、かつ既知プ

ロトンポンプ阻害剤の問題点である、酸性条件下における不安定性、代謝酵素多型に基づく効果のバラツキおよび薬剤間相互作用を改善した薬剤は、消化性潰瘍および逆流性食道炎等に対してより優れた治療効果が期待できる。しかし、現状ではこれらの要件を十分に満足するプロトンポンプ阻害剤は見出されていない。

- 5 従って、本発明の目的は、これらの問題点を改善した優れた酸分泌抑制作用（特に、プロトンポンプ阻害に基づく酸分泌抑制作用）を有する化合物を提供することである。

発明の開示

本発明者は、種々検討した結果、式（I）

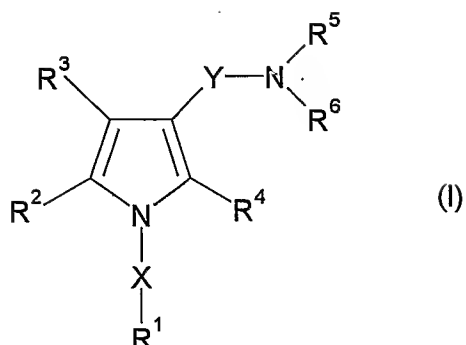


10

- 〔式中、XおよびYは、同一または異なって、結合手または主鎖が原子数1ないし20のスペーサーを、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R²、R³およびR⁴は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ[b]チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基、置換されていてもよいピリミジニル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物
- 15
- 20 (I)と略記〕が予想外にも非常に強いプロトンポンプ阻害作用を有しており、医薬として十分満足できるものであることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

即ち、本発明は、

〔1〕 式 (I)



〔式中、XおよびYは、同一または異なって、結合手または主鎖が原子数1ない
 5 し20のスペーサーを、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されて
 いてもよい複素環基を、R²、R³およびR⁴は、同一または異なって、水素
 原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置
 換されていてもよいベンゾ〔b〕チエニル基、置換されていてもよいフリル基、
 置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基、置換さ
 10 れていてもよいピリミジニル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニト
 ロ基を、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子または置換されてい
 てもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロド
 ラッグを含有してなるプロトンポンプ阻害薬、

〔2〕 Xが-SO₂-、-SO₂-N(R⁷)- (R⁷は水素原子または置換さ
 15 れていてもよい炭化水素基を示す)、-N(R⁸)-SO₂- (R⁸は水素原子
 または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、-N(R⁹)- (R⁹は水素
 原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または-O-である上記

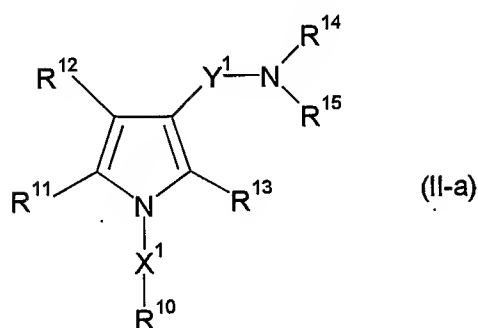
〔1〕記載の阻害薬、

〔3〕 Xが-SO₂-である上記〔1〕記載の阻害薬、

20 〔4〕 上記〔1〕記載のプロトンポンプ阻害薬を含有してなる、消化性潰瘍、ゾ
 リンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃炎、
 逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Ga

strophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤、

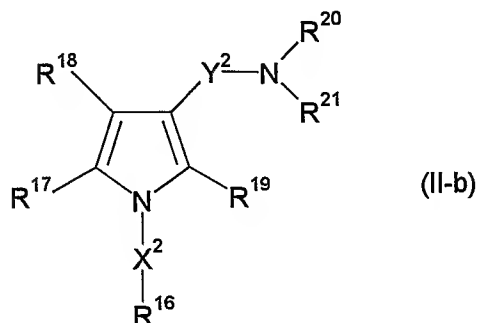
[5] 式 (II-a)



[式中、X¹ は—SO₂—、—SO₂—N(R⁷)—(R⁷ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、—N(R⁸)—SO₂—(R⁸ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、—N(R⁹)—(R⁹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または—O—を、
Y¹ は置換されていてもよいアルキレン基を、
R¹⁰ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、
R¹¹ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ[b]チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基または置換されていてもよいピリミジニル基を、
R¹² および R¹³ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を(但し、R¹² および R¹³ は同時に水素原子ではない)、

R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物 (但し、3-[[2,3-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-4-イル]-2-メチルアラニンメチルエステルを除く。) またはその塩、

5 [6] 式 (II-b)



[式中、 X^2 は $-SO_2-N(R^7)-$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-N(R^8)-SO_2-$ (R^8 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-N(R^9)-$ (R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-O-$ を、

Y^2 は置換されていてもよいアルキレン基を、

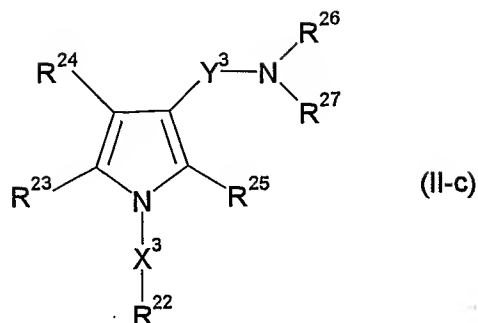
R^{16} は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、

R^{17} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ[b]チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基または置換されていてもよいピリミジニル基を、

R^{18} および R^{19} はそれぞれ水素原子を、

R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^{17} は 1,3-ジオキサインダン-6-イル基ではない] で表される化合物またはその塩、

[7] 式 (II-c)



- [式中、 X^3 は $-SO_2-$ を、
 Y^3 はメチレン基 ($-CH_2-$) を、
 R^{22} はアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていても
5 よいチエニル基を、
 R^{23} は置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいチ
エニル基、置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてもよ
いフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリ
ル基または置換されていてもよいピリミジニル基を、
10 R^{24} および R^{25} はそれぞれ水素原子を、
 R^{26} は水素原子またはメチル基を、
 R^{27} はメチル基を示す] で表される化合物またはその塩、
[8] N-メチル-1-[1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)
-1H-ピロール-3-イル] メタンアミン、
15 N-メチル-1-[5-フェニル-1-(3-チエニルスルホニル)-1H-ピ
ロール-3-イル] メタンアミン、
N-メチル-1-(1-{[3-(メチルスルホニル) フェニル] スルホニル}
-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メタンアミン、
1- [1-(1-ベンゾチエン-2-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-
20 ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン、
1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-{[3-(メチルスルホニル) フェ
ニル] スルホニル}-1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン、

1- {5- (2-フルオロフェニル) -1- [(2-フルオロフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミンおよび
N-メチル-3- ({4- [(メチルアミノ) メチル] -2-フェニル-1H-ピロール-1-イル} スルホニル) ベンズアミド

5 から選択される化合物またはその塩、

[9] 上記 [5] ~ [7] のいずれか記載の化合物のプロドラッグ、

[10] 上記 [5] ~ [7] のいずれか記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬、

[11] 消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤である上記 [10] 記載の医薬、

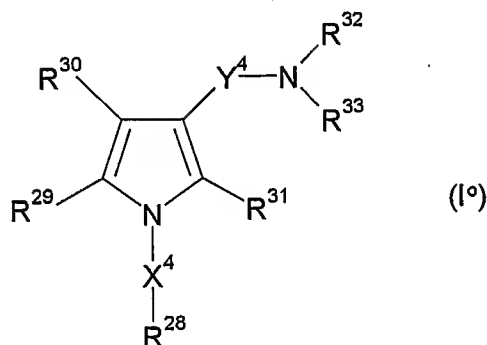
[12] 哺乳動物に対して、上記 [5] ~ [7] のいずれか記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療または予防方法；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制方法、および

[13] 消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison)

son) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤を製造するための上記〔5〕～〔7〕のいずれか記載の化合物またはそのプロドラッグの使用に関する。

別の態様において、本発明は

10 〔13〕式 (I⁰)



〔式中、X⁴ およびY⁴ は、同一または異なって、結合手または主鎖が原子数1ないし20のスペーサーを、R²⁸ は置換されていてもよい炭化水素基を、R²⁹、R³⁰ およびR³¹ は、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、R³² およびR³³ は、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるプロトンポンプ阻害薬、

〔14〕X⁴ が—SO₂—、—SO₂—N(R⁷)— (R⁷ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、—N(R⁸)—SO₂— (R⁸ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、—N(R⁹)— (R⁹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または—O—である上

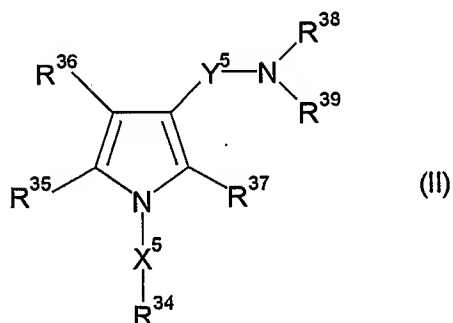
記〔13〕記載の阻害薬、

〔15〕 X^4 が $-SO_2-$ である上記〔13〕記載の阻害薬、

〔16〕上記〔13〕記載のプロトンポンプ阻害薬を含有してなる、消化性潰瘍、
ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Elison) 症候群、胃炎、

- 5 逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化
10 管出血の抑制剤、

〔17〕式 (II)



- 〔式中、 X^5 は $-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^7)-$ (R^7 は水素原子または置
15 換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-N(R^8)-SO_2-$ (R^8 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-N(R^9)-$ (R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-O-$ を、

Y^5 は置換されていてもよいアルキレン基を、

R^{34} は置換されていてもよい炭化水素基を、

- 20 R^{35} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、

R^{36} および R^{37} はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、

R^{3 8} および R^{3 9} はそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R^{3 5} 及び／または R^{3 7} は 1, 3-ジオキサインダン-6-イル基ではない] で表される化合物（但し、3-[[2, 3-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-4-イル]-2-メチルアラニンメチルエステルを除く。）またはその塩、

[18] X⁵ が-SO₂-である上記[17]記載の化合物、

[19] 上記[17]記載の化合物のプロドラッグ、

[20] 上記[17]記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬、

[21] 消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤である上記[20]記載の医薬、

[22] 哺乳動物に対して、上記[17]記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療または予防方法；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制方法、および

[23] 消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療または予防方法；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制方法、および

son) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤を製造するための上記〔17〕記載の化合物またはそのプロドラッグの使用に関する。

発明を実施するための最良の形態

10 式 (I) 中、XまたはYで示される「主鎖の原子数1ないし20のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし20個連なっている2価の基を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

「主鎖の原子数1ないし20のスペーサー」としては、例えば、

—O—；
 15 —S—；
 —CO—；
 —SO—；
 —SO₂—；
 —NR^{4.0}— (R^{4.0} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換（例えば、ハロゲン化）されていてもよいC₁₋₆ アルキルカルボニル、置換（例えば、ハロゲン化）されていてもよいC₁₋₆ アルキルスルホニルを示す）；および

置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆ 脂肪族炭化水素基から選ばれる1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の基を連結して形成し得る2価の基などが挙げられる。

R^{4.0} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキ

ニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等) が挙げられる。このうち、炭素数 1 ないし 16 個の鎖状または環状炭化水素基等が好ましい。

「アルキル」としては、例えば、 $C_1 - 6$ アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) 等が挙げられる。

「アルケニル」としては、例えば、 $C_2 - 6$ アルケニル (例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等) 等が挙げられる。

「アルキニル」としては、例えば、 $C_2 - 6$ アルキニル (例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等) 等が挙げられる。

「シクロアルキル」としては、例えば、 $C_3 - 7$ シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等) 等が挙げられる。

「アリール」としては、例えば、 $C_6 - 14$ アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等) 等が挙げられる。

「アラルキル」としては、例えば、 $C_7 - 16$ アラルキル (例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等のフェニル- $C_1 - 6$ アルキル、ナフチル- $C_1 - 6$ アルキルまたはジフェニル- $C_1 - 4$ アルキル等) 等が挙げられる。

上記炭化水素基がアルキル、アルケニルまたはアルキニルの場合、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、(2) ニトロ、(3) シアノ、(4) ヒドロキシ、(5) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) を有していてもよい $C_1 - 6$ ア

- ルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、フルオロメトキシ等）、（6） C_{6-14} アリールオキシ（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等）、（7） C_{7-16} アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2, 2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ等）、（8）メルカプト、（9）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、（10） C_{6-14} アリールチオ（例、フェニルチオ、ナフチルチオ等）、（11） C_{7-16} アラルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ、1-ナフチルメチルチオ、2-ナフチルメチルチオ、2, 2-ジフェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、5-フェニルペンチルチオ等）（12）アミノ、（13）モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ等）、（14）モノ- C_{6-14} アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、（15）モノ- C_{7-16} アラルキルアミノ（例、ベンジルアミノ等）、（16）ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、（17）ジ- C_{6-14} アリールアミノ（例、ジフェニルアミノ等）、（18）ジ- C_{7-16} アラルキルアミノ（例、ジベンジルアミノ等）、（19）ホルミル、（20） C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、（21） C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、（22）カルボキシル、（23） C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、

- (24) C_{6-14} アリールオキシカルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、(25) カルバモイル、(26) チオカルバモイル、(27) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(28) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(29) C_{6-14} アリールカルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、(30) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(31) C_{6-14} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、(32) C_{1-6} アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、(33) C_{6-14} アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、(34) ホルミルアミノ、(35) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、(36) C_{6-14} アリールカルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、(37) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、(38) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、(39) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、(40) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、(41) C_{6-14} アリールカルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、(42) C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、(43) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、(44) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル

オキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、
 （４５） $C_6 - 14$ アリールカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイル
 オキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、（４６）１個の窒素原子と炭素原子
 以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種のヘテロ原
 5 子を１ないし４個含んでいてもよい５ないし７員飽和環状アミノ（例、ピロリジ
 ン-１-イル、ピペリジノ、ピペラジン-１-イル、モルホリノ、チオモルホリ
 ノ、ヘキサヒドロアゼピン-１-イル等）、（４７）炭素原子以外に窒素原子、
 硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１または２種のヘテロ原子を１ないし４個含
 10 む５ないし１０員芳香族複素環基（例、２-チエニル、３-チエニル、２-ピリ
 ジル、３-ピリジル、４-ピリジル、２-キノリル、３-キノリル、４-キノリ
 ル、５-キノリル、８-キノリル、１-イソキノリル、３-イソキノリル、４-
 イソキノリル、５-イソキノリル、１-インドリル、２-インドリル、３-イン
 ドリル、２-ベンゾチアゾリル、２-ベンゾ[b]チエニル、３-ベンゾ[b]
 チエニル、２-ベンゾ[b]フラニル、３-ベンゾ[b]フラニル等）、（４
 15 ８） $C_1 - 3$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ
 等）、および（４９） $C_3 - 7$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シク
 ロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）等から選ばれ
 る１ないし３個の置換基で置換されていてもよい。

また、上記炭化水素基がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場
 20 合、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子
 等）、（２）ニトロ、（３）シアノ、（４）ヒドロキシ、（５）１ないし３個の
 ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有してい
 てもよい $C_1 - 6$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロ
 ポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシ
 25 ルオキシ、フルオロメトキシ等）、（６） $C_6 - 14$ アリールオキシ（例、フェ
 ニルオキシ、ナフチルオキシ等）、（７） $C_7 - 16$ アラルキルオキシ（例、ベ
 ンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、１-ナフチルメチ

- ルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2, 2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ等)、(8)メルカプト、(9) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル
- 5 チオ(例、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、(10) $C_6 - 14$ アリー
- 10 ルチオ(例、フェニルチオ、ナフチルチオ等)、(11) $C_7 - 16$ アラルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ、1-ナフチルメチルチオ、2-ナフチルメチルチオ、2, 2-ジフェニルエチルチオ、3-
- フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、5-フェニルペンチルチオ等)(12) アミノ、(13) モノ- $C_1 - 6$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、(14) モノ- $C_6 - 14$ アリアルアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、(15) モノ- C_7
- 15 $- 16$ アラルキルアミノ(例、ベンジルアミノ等)、(16) ジ- $C_1 - 6$ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(17) ジ- $C_6 - 14$ アリアルアミノ(例、ジフェニルアミノ等)、(18) ジ- $C_7 - 16$ アラルキルアミノ(例、ジベンジルアミノ等)、(19)ホルミル、(20) $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、(21) $C_6 - 14$
- 20 アリアル-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、(22)カルボキシル、(23) $C_1 - 6$ アルコキシーカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、(24) $C_6 - 14$ アリアルオキシーカルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、(25)カルバモイル、(26)チオカルバモイル、
- 25 (27) モノ- $C_1 - 6$ アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(28) ジ- $C_1 - 6$ アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、

- (29) C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、(30) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル等)、(31) C_{6-14} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、(32) C_{1-6} アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、(33) C_{6-14} アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、
- 10 (34) ホルミルアミノ、(35) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、(36) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、(37) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、(38) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、
- 15 (39) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、(40) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、(41) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、(42) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、(43) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、(44) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ
- 20 (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、(45) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、(46) 1個の窒素原子と炭素原子以外

- に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし7員飽和環状アミノ（例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等）、（47）炭素原子以外に窒素原子、硫黄
- 5 原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、
- 10 2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、（48） $C_1 - 3$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、（49） $C_3 - 7$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）、（50）1ないし3個のハロゲン
- 15 原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）あるいはヒドロキシ基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル等）、（51）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩
- 20 素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有していてもよい $C_2 - 6$ アルケニル基（例、アリル、イソプロペニル、イソブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル等）、（52） $C_2 - 6$ アルキニル基（例、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、3-ペンチニル、3-ヘキシニル等）、（53）モノ- $C_3 - 7$ シクロアルキル-カルバモイル（例、シクロプロピルカルバモイル、
- 25 シクロブチルカルバモイル等）、および（54）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員複素環-カルボニル（例、4-モルホリノカルボニル等）等から選

ばれる 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基で置換されていてもよい。

なお、本願明細書において「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としてオキソ基は包含しない。

- 5 R^{40} で示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）を置換可能な位置に有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルなどが挙げられる。具体例として、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリク
10 ロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

- R^{40} で示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）を置換可能な位置に
15 有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルなどが挙げられる。具体例としては、例えば、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、s e c
-ブチルスルホニル、t e r t -ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキ
20 シルスルホニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基」における「2 価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基」としては、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基が挙げられ、例えば、

- (1) C_{1-6} アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など）；
25

(2) C_{2-6} アルケニレン (例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など) ;

(3) C_{2-6} アルキニレン (例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など) などが挙げられる。

「置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、前記 R^{40} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」におけるアルキル、アルケニルまたはアルキニルの置換基として例示した置換基と同様の基が挙げられ、特に、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、ヒドロキシなどが好ましい。該「置換基」の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

「主鎖の原子数1ないし20のスペーサー」の好適な例としては、

(1) 置換されていてもよいアルキレン基：

具体的には、1ないし3個の置換基 (好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシなど) を有していてもよい C_{1-20} アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_8-$ 、 $-(CH_2)_9-$ 、 $-(CH_2)_{10}-$ 、 $-(CH_2)_{11}-$ 、 $-(CH_2)_{12}-$ 、 $-(CH_2)_{13}-$ 、 $-(CH_2)_{14}-$ 、 $-(CH_2)_{15}-$ 、 $-(CH_2)_{16}-$ 、 $-(CH_2)_{17}-$ 、 $-(CH_2)_{18}-$ 、 $-(CH_2)_{19}-$ 、 $-(CH_2)_{20}-$ など) ;

(2) 置換されていてもよいアルケニレン基：

具体的には、1ないし3個の置換基 (好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシな

ど)を有していてもよい C_{2-20} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) 置換されていてもよいアルキニレン基：

具体的には、1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシなど)を有していてもよい C_{2-20} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など)；

10 (4) $-(CH_2)_{w1a}O(CH_2)_{w2a}-$ 、 $-(CH_2)_{w1a}S(CH_2)_{w2a}-$ 、 $-(CH_2)_{w1a}CO(CH_2)_{w2a}-$ 、 $-(CH_2)_{w1a}SO(CH_2)_{w2a}-$ 、 $-(CH_2)_{w1a}SO_2(CH_2)_{w2a}-$ 、 $-(CH_2)_{w1a}NR^{40}(CH_2)_{w2a}-$ ；

(5) $-(CH_2)_{w3a}CO-$ 、 $-(CH_2)_{w3a}CONR^{40}(CH_2)_{w4a}-$ 、 $-(CH_2)_{w3a}NR^{40}CO(CH_2)_{w4a}-$ 、 $-(CH_2)_{w3a}SO_2NR^{40}(CH_2)_{w4a}-$ 、 $-(CH_2)_{w3a}NR^{40}SO_2(CH_2)_{w4a}-$ 、 $-(CH_2)_{w3a}COO(CH_2)_{w4a}-$ ；

(6) $-(CH_2)_{w5a}NR^{40}CONR^{40b}(CH_2)_{w6a}-$ ；

(R^{40} は前記と同意義を； R^{40b} は R^{40} と同意義を； $w1a$ および $w2a$ は0ないし19の整数を、かつ $w1a + w2a$ が0ないし19を； $w3a$ および $w4a$ は0ないし18の整数を、かつ $w3a + w4a$ が0ないし18を； $w5a$ および $w6a$ は0ないし17の整数を、かつ $w5a + w6a$ が0ないし17を示す)などが挙げられる。

前記した「主鎖の原子数1ないし20のスペーサー」のなかでも、以下のよう
25 な「主鎖の原子数1ないし8のスペーサー」が好ましい。

(1) 1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシなど)を有していてもよい C_{1-8} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、

$-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など；

- 5 (2) 1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシなど)を有していてもよい C_2-8 アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、
 10 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) 1ないし3個の置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシなど)を有していてもよい C_2-8 アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ など)；

- (4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$ 、
 15 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}NR^{40}(CH_2)_{w2}-$ ；

- (5) $-(CH_2)_{w3}CO-$ 、 $-(CH_2)_{w3}CONR^{40}(CH_2)_{w4}-$ 、
 20 $-(CH_2)_{w3}NR^{40}CO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}SO_2NR^{40}(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^{40}SO_2(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ ；

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^{40}CONR^{40b}(CH_2)_{w6}-$ ；

- (R^{40} は前記と同意義を； R^{40b} は R^{40} と同意義を； $w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし7を； $w3$ および $w4$ は0ないし
 25 4の整数を、かつ $w3+w4$ が0ないし6を； $w5$ および $w6$ は0ないし3の整数を、かつ $w5+w6$ が0ないし5を示す)などが挙げられる。

「主鎖の原子数1ないし20のスペーサー」は、好ましくは下記(1)～

(6) である。

(1) $-\text{SO}_2-$;

(2) $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、ここで R^7 における「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^{40} における「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が
5 挙げられる ;

(3) $-\text{N}(\text{R}^8)-\text{SO}_2-$ (R^8 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、ここで R^8 における「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^{40} における「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が
10 挙げられる ;

(4) $-\text{N}(\text{R}^9)-$ (R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、ここで R^9 における「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^{40} における「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる ;

15 (5) $-\text{O}-$;

(6) 置換されていてもよいアルキレン基、好ましくは、1ないし3個の置換基 (好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシなど) を有していてもよい C_1-8 アルキレン (例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-(\text{CF}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ など)。

式 (I) において、Xは、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ (R^7 は前記と同意義を示す)、 $-\text{N}(\text{R}^8)-\text{SO}_2-$ (R^8 は前記と同意義を示す)、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ (R^9 は前記と同意義を示す) または $-\text{O}-$ が好ましい。とりわけ
25 $-\text{SO}_2-$ が好ましい。

一方、Yは、結合手または C_1-8 アルキレン (例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{C}$

H_2)₂ —、—(CH₂)₃ —、—(CH₂)₄ —、—(CH₂)₅ —、—(CH₂)₆ —、—CHCH₃ —、—C(CH₃)₂ —、—(CH(CH₃))₂ —、—(CH₂)₂C(CH₃)₂ —、—(CH₂)₃C(CH₃)₂ —など)が好ましい。

- 5 前記式(I)中、R¹は、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

該「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記R⁴⁰で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

- 10 該「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、窒素原子(オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子(モノまたはジオキシド化されていてもよい)などのヘテロ原子を1ないし4個含む3～8員複素環基(好ましくは5～6員複素環基)、または窒素原子(オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子(モノまたはジオキシド化されていてもよい)などのヘテロ原子を1ないし4個含む3～8員複素環基(好ましくは5～6員複素環基)とベンゼン環または窒素原子(オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子(モノまたはジオキシド化されていてもよい)などのヘテロ原子を1ないし4個含む3～8員複素環基(好ましくは5～6員複素環基)とが縮合して形成する基、好ましくは該5～6員複素環基と窒素原子(オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子(モノまたはジオキシド化されていてもよい)などのヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5～6員環とが縮合して形成する基が挙げられる。
- 15
- 20

- 具体的には、アジリジニル(例、1—または2—アジリジニル)、アジリニル(例、1—または2—アジリニル)、アゼチル(例、2—、3—または4—アゼチル)、アゼチジニル(例、1—、2—または3—アゼチジニル)、パーヒドロアゼピニル(例、1—、2—、3—または4—パーヒドロアゼピニル)、パーヒドロアゾシニル(例、1—、2—、3—、4—または5—パーヒドロアゾシニル)、ピロリル(例、1—、2—または3—ピロリル)、ピラゾリル(例、1—、
- 25

3-、4-または5-ピラゾリル)、イミダゾリル(例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル)、トリアゾリル(例、1, 2, 3-トリアゾール-1-, 4-または5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-, 3-, 4-または5-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-, 2-または5-イル)、フリル(例、2-または3-フリル)、チエニル(例、2-または3-チエニル)、硫黄原子が酸化されたチエニル(例、2-または3-チエニル-1, 1-ジオキシド)、オキサゾリル(例、2-, 4-または5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例、3-, 4-または5-イソキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 3-オキサジアゾール-4-または5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-または5-イル、1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアゾリル(例、2-, 4-または5-チアゾリル)、イソチアゾリル(例、3-, 4-または5-イソチアゾリル)、チアジアゾリル(例、1, 2, 3-チアジアゾール-4-または5-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-または5-イル、1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、ピロリジニル(例、1-, 2-または3-ピロリジニル)、ピリジル(例、2-, 3-または4-ピリジル)、窒素原子が酸化されたピリジル(例、2-, 3-または4-ピリジル-N-オキシド)、ピリダジニル(例、3-または4-ピリダジニル)、窒素原子の一方または両方が酸化されたピリダジニル(例、3-, 4-, 5-または6-ピリダジニル-N-オキシド)、ピリミジニル(例、2-, 4-または5-ピリミジニル)、窒素原子の一方または両方が酸化されたピリミジニル(例、2-, 4-, 5-または6-ピリミジニル-N-オキシド)、ピラジニル、ペペリジニル(例、1-, 2-, 3-または4-ペペリジニル)、ペペラジニル(例、1-または2-ペペラジニル)、インドリル(例、3H-インドール-2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-イル)、ピラニル(例、2-, 3-または4-ピラニル)、チオピラニル(例、2-, 3-または4-チオピラニル)、硫黄原子が酸化されたチオピラニル(例、2-, 3-または4-チオピラニル-1, 1-ジオキシ

ド)、モルホリニル(例、2-、3-または4-モルホリニル)、チオモルホリニル、キノリル(例、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-キノリル)、イソキノリル、ピリド[2, 3-d]ピリミジニル(例、ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)、1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-または2, 7-ナフチリジニルなどのナフチリジニル(例、1, 5-ナフチリジン-2-または3-イル)、チエノ[2, 3-d]ピリジニル(例、チエノ[2, 3-d]ピリジン-3-イル)、ピラジノキノリル(例、ピラジノ[2, 3-d]キノリン-2-イル)、クロメニル(例、2H-クロメン-2-または3-イル)、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラニル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル-5-または-6-イル、1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル、1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエン-6-イル、1-ベンゾチエニルなどが用いられる。

15 該複素環基の「置換基」としては、上記 R^{40} で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

R^1 としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよいチエニル基が好ましく、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基がより好ましく、置換されていてもよいアリール基が特に好ましい。具体的には、 R^1 は、

[1] $C_1 - 6$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、
25 [2] (i) ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)

- で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、（v）ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい
- 5 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）および（vi）フェニルから選ばれる1～5個（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル等）、または
- [3]（無置換の）チエニル基

- 10 が好ましく、中でも、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルキルから選ばれる1～5個（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル等）が特に好ましい。

- 前記式（I）中、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基、置換されていてもよいピリミジニル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を示すが、好ましくは、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、
- 15 置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基である。

R^2 、 R^3 および R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^{40} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

- 25 R^2 、 R^3 および R^4 で示される「置換されていてもよいチエニル基」の「チエニル基」としては、2-または3-チエニルが挙げられる。

該チエニル基の「置換基」としては、上記 R^{40} で示される「炭化水素基」が

シクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

- 5 R^2 、 R^3 および R^4 で示される「置換されていてもよいベンゾ [b] チェニル基」の「ベンゾ [b] チェニル基」としては、2-または3-ベンゾ [b] チェニルが挙げられる。

該ベンゾ [b] チェニル基の「置換基」としては、上記 $R^{4'}$ で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

- 10 R^2 、 R^3 および R^4 で示される「置換されていてもよいフリル基」の「フリル基」としては、2-または3-フリルが挙げられる。

該フリル基の「置換基」としては、上記 $R^{4'}$ で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

- 15 R^2 、 R^3 および R^4 で示される「置換されていてもよいピリジル基」の「ピリジル基」としては、2-、3-または4-ピリジルが挙げられる。

該ピリジル基の「置換基」としては、上記 $R^{4'}$ で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

- 20 R^2 、 R^3 および R^4 で示される「置換されていてもよいピラゾリル基」の「ピラゾリル基」としては、3-または4-ピラゾリルが挙げられる。

該ピラゾリル基の「置換基」としては、上記 $R^{4'}$ で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

- 25 R^2 、 R^3 および R^4 で示される「置換されていてもよいピリミジニル基」の「ピリミジニル基」としては、2-、4-または5-ピリミジニルが挙げられる。

該ピリミジニル基の「置換基」としては、上記 $R^{4'}$ で示される「炭化水素

基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

R^2 、 R^3 および R^4 で示される「アシル基」としては、有機カルボン酸から誘導される炭素数1ないし20のアシル基が挙げられる。例えば、 $C_1 - 7$ アルカ

- 5 ノイル基（例、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等の $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル等）、 $C_6 - 14$ アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル、ナフタレンカルボニル等）、 $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、 $C_6 - 14$ アリールオキシ-カルボニル基（例、フェノキシカルボニル基）、 $C_7 - 19$ アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、フェニルプロピルカルボニルなどのフェニル- $C_1 - 4$ アルキルカルボニル、ベンズヒドリルカルボニル、ナフチルエチルカルボニルなどのナフチル- $C_1 - 4$ アルキルカルボニル等）、 $C_7 - 19$ アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル- $C_1 - 4$ アルキルオキシカルボニル等）、5もしくは6員複素環カルボニル基またはその縮合した複素環カルボニル基（例、2-または3-ピロリルカルボニルなどのピロリルカルボニル；3-、4-または5-ピラゾリルカルボニルなどのピラゾリルカルボニル；2-、4-または5-イミダゾリルカルボニルなどのイミダゾリルカルボニル；1, 2, 3-トリアゾール-4-イルカルボニル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イルカルボニルなどのトリアゾリルカルボニル；1H-または2H-テトラゾール-5-イルカルボニルなどのテトラゾリルカルボニル；2-または3-フリルカルボニルなどのフリルカルボニル；2-または3-チエニルカルボニルなどのチエニルカルボニル；2-、4-または5-オキサゾリルカルボニルなどのオキサゾリルカルボニル；3-、4-または5-イソキサゾリルカルボニルなどのイソキサゾリルカルボニル；1, 2, 3-オキサジア
- 10
15
20
25

- ゾールー 4-または 5-イルカルボニル、1, 2, 4-オキサジアゾールー 3-
 または 5-イルカルボニル、1, 2, 5-オキサジアゾールー 3-または 4-イ
 ルカルボニル、1, 3, 4-オキサジアゾールー 2-イルカルボニルなどのオキ
 サジアゾリルカルボニル；2-, 4-または 5-チアゾリルカルボニルなどのチ
 5 アゾリルカルボニル；3-, 4-または 5-イソチアゾリルカルボニルなどのイ
 ソチアゾリルカルボニル；1, 2, 3-チアジアゾールー 4-または 5-イルカ
 ルボニル、1, 2, 4-チアジアゾールー 3-または 5-イルカルボニル、1,
 2, 5-チアジアゾールー 3-または 4-イルカルボニル、1, 3, 4-チアジ
 アゾールー 2-イルカルボニルなどのチアジアゾリルカルボニル；2-または 3
 10 -ピロリジニルカルボニルなどのピロリジニルカルボニル；2-, 3-または 4-
 -ピリジルカルボニルなどのピリジルカルボニル；2-, 3-または 4-ピリジ
 ルー N-オキシドカルボニルなどの窒素原子が酸化されたピリジルカルボニル；
 3-または 4-ピリダジニルカルボニルなどのピリダジニルカルボニル；3-,
 4-, 5-または 6-ピリダジニルー N-オキシドカルボニルなどの 1 個または
 15 両方の窒素原子が酸化されたピリダジニル；2-, 4-または 5-ピリミジニル
 カルボニルなどのピリミジニルカルボニル；2-, 4-, 5-または 6-ピリミ
 ジニルー N-オキシドカルボニルなどの 1 個または両方の窒素原子が酸化された
 ピリミジニルカルボニル；ピラジニルカルボニル；2-, 3-または 4-ピペリ
 ジニルカルボニルなどのピペリジニルカルボニル；ピペラジニルカルボニル；3
 20 H-インドールー 2-または 3-イルカルボニルなどのインドリルカルボニル；
 2-, 3-または 4-ピラニルカルボニルなどのピラニルカルボニル；2-, 3-
 -または 4-チオピラニルカルボニルなどのチオピラニルカルボニル；3-, 4-
 -, 5-, 6-, 7-または 8-キノリルカルボニルなどのキノリルカルボニ
 ル；イソキノリルカルボニル；ピリド〔2, 3-d〕ピリミジニルカルボニル
 25 (例、ピリド〔2, 3-d〕ピリミジンー 2-イルカルボニル)；1, 5-, 1,
 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-または 2, 7-ナフチリジニルカルボニル
 などのナフチリジニルカルボニル (例、1, 5-ナフチリジンー 2-または 3-

イルカルボニル) ; チエノ [2, 3-d] ピリジルカルボニル (例、チエノ [2, 3-d] ピリジン-3-イルカルボニル) ; ピラジノキノリルカルボニル (例、ピラジノ [2, 3-b] キノリン-2-イルカルボニル) ; クロメニルカルボニル (例、2H-クロメン-2-または3-イルカルボニル等) 等の窒素原子 (オキシド化されていてもよい) 、酸素原子、硫黄原子 (モノまたはジオキシド化されていてもよい) などのヘテロ原子を1ないし4個含む5もしくは6員複素環-カルボニル基)、5もしくは6員複素環-アセチル基 (例、2-ピロリルアセチル、3-イミダゾリルアセチル、5-イソオキサゾリルアセチル等の窒素原子 (オキシド化されていてもよい) 、酸素原子、硫黄原子 (モノまたはジオキシド化されていてもよい) などのヘテロ原子を1ないし4個含む5もしくは6員複素環-アセチル基) 等が用いられる。

アシル基の置換基に関し、例えば、上記アシル基が、アルカノイル基またはアルコキシ-カルボニル基の場合、該アシル基は1~3個のアルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ等のC₁-₄アルキルチオなど) 、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) 、アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、tert-ブトキシ、n-ヘキシルオキシ等のC₁-₆アルコキシなど) 、ニトロ基、アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC₁-₆アルコキシ-カルボニルなど) 、アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、n-ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ- (n-プロピル) アミノ、ジ- (n-ブチル) アミノ等のモノ-もしくはジ-C₁-₆アルキルアミノなど) 、アルコキシイミノ基 (例、メトキシイミノ、エトキシイミノ、n-プロポキシイミノ、tert-ブトキシイミノ、n-ヘキシルオキシ-イミノ等のC₁-₆アルコキシイミノなど) または

ヒドロキシイミノで置換されていてもよい。

また、上記アシル基がアリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、5もしくは6員複素環カルボニル基または5もしくは6員複素環アセチル基の場合、1～5
5 5個（好ましくは1～3個）のアルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルなどの C_{1-6} アルキル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキルなど）、アルケニル基（例、アリル、イソプロペニル、イソブテニル、1
10 -メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニルなど）、アルキニル基（例、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、3-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニルなど）、アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ヘキシルオキシなどの C_{1-6} アルコキシなど）、アシル基〔例、ホルミル、アセチル、プロ
15 ピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルなどの C_{1-7} アルカノイル；ベンゾイル、ナフタレンカルボニルなどの C_{6-14} アリールカルボニル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル
20 などの C_{1-6} アルコキシカルボニル；フェノキシカルボニルなどの C_{6-14} アリールオキシカルボニル；フェニル- C_{1-4} アルキルカルボニル（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、フェニルプロピルカルボニルなど）などの C_{7-19} アラルキルカルボニル；フェニル- C_{1-4} アルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニルなど）などの C_{7-19} アラ
25 ルキルオキシカルボニルなど〕、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、スルファモイル、メルカプト、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、またはアルキルチオ基（メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソブチルチ

オなどのC₁ - ₄ アルキルチオなど) で置換されていてもよい。

R²、R³ および R⁴ で示される「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

R² としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基または置換されていてもよいピリミジニル基が好ましく、なかでも水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてもよいフリル基または置換されていてもよいピリジル基が好ましく、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基がより好ましく、特に、水素原子または置換されていてもよいアリール基が好ましい。

具体的には、R² としては、

[1] 水素原子、

[2] (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii) シアノ、(iii) C₁ - ₆ アルキル (例えば、メチル、エチル等) またはアセチルで1または2個置換されていてもよいアミノ、(iv) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよいC₁ - ₆ アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(v) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよいC₁ - ₆ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、(vi) フェノキシ、(vii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよいC₁ - ₆ アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ等)、(viii) アセチルおよび (ix) アミノカルボニルから選ば

れる 1～5 個（好ましくは 1～3 個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル基）、または

[3] C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）および C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等）から選ばれる 1～3 個の

- 5 置換基（好ましくは 1～3 個の C_{1-6} アルコキシ）で置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基〔なかでも 1～3 個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基またはピリジル基が好ましい〕が好ましく、特に、(i) 水素原子または (i i) ハロゲン原子（例、
- 10 フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）で 1～5 個（好ましくは 1～3 個）置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル基）が好ましい。

R^3 および R^4 としては、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基が好ましい。

- 15 中でも、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等）、 C_{6-14} アリール基（例、フェニル等）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等）、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、シアノ基またはニトロ基が好ましく、特に、
- 20 水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等）、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、シアノ基またはニトロ基が好ましい。

- 25 前記式 (I) 中、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す。

R^5 および R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前

記 $R^{4\ 0}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

R^5 および R^6 としては、特に、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソブチル等）が好ましい。

- 5 前記式（ I^0 ）における $R^{2\ 8}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、式（ I ）における R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同意義を示す。

前記式（ I^0 ）における $R^{2\ 9}$ 、 $R^{3\ 0}$ または $R^{3\ 1}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」または「ハロゲン原子」は、各々式

- 10 （ I ）における R^2 、 R^3 または R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」または「ハロゲン原子」と同意義を示す。

前記式（ I^0 ）における $R^{3\ 2}$ または $R^{3\ 3}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、各々式（ I ）における R^5 または R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同意義を示す。

- 15 前記式（ I^0 ）における X^4 または Y^4 で示される「主鎖が原子数1ないし20のスペーサー」は、式（ I ）における X または Y で示される「主鎖が原子数1ないし20のスペーサー」と同意義を示す。

前記式（ I^0 ）における各置換基の好ましい態様は、式（ I ）において対応する置換基の好ましい態様に準ずる。

- 20 すなわち、 $R^{2\ 8}$ としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基が好ましく、置換されていてもよいアリール基が特に好ましい。中でも、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルキルから選ばれる1～5個（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル等）が特に好ましい。
- 25 $R^{2\ 9}$ としては、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、水素原子または置換されていてもよいアリール基が特に好ましい。

中でも、水素原子、またはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原

子、ヨウ素原子) で1～5個 (好ましくは1～3個) 置換されていてもよいC₆ -₁₄ アリール基 (例、フェニル基) が好ましい。

R³⁰ およびR³¹ としては、同一または異なって、水素原子、C₁₋₆ アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソブチル等)、C₁₋₆ アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等)、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、シアノ基またはニトロ基が好ましい。

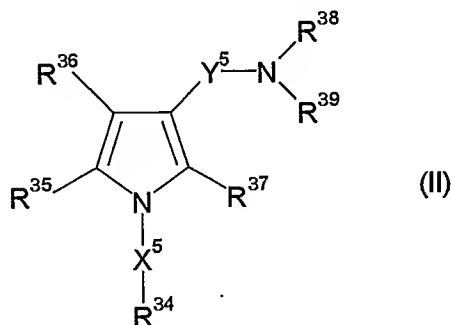
R³² およびR³³ としては、それぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆ アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソブチル等) が好ましい。

10 X⁴ またはY⁴ の好ましい態様としては、前記式 (I) におけるXまたはYの好ましい態様を同様に例示することができる。

X⁴ としては、-SO₂ -、-SO₂ -N(R⁷) - (R⁷ は前記と同意義を示す)、-N(R⁸) -SO₂ - (R⁸ は前記と同意義を示す)、-N(R⁹) - (R⁹ は前記と同意義を示す) または-O-が好ましい。とりわけ-SO₂ -
15 が好ましい。

一方、Y⁴ としては、結合手またはC₁₋₈ アルキレン (例えば、-CH₂ -、- (CH₂)₂ -、- (CH₂)₃ -、- (CH₂)₄ -、- (CH₂)₅ -、- (CH₂)₆ -、-CHCH₃ -、-C(CH₃)₂ -、- (CH(CH₃))₂ -、- (CH₂)₂ C(CH₃)₂ -、- (CH₂)₃ C(CH₃)₂ -
20 -など) が好ましい。

化合物 (I) としては、下記式 (II)



[式中、 X^5 は $-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^7)-$ (R^7 は前記と同意義を示す)、 $-N(R^8)-SO_2-$ (R^8 は前記と同意義を示す)、 $-N(R^9)-$ (R^9 は前記と同意義を示す) または $-O-$ を、

Y^5 は置換されていてもよいアルキレン基を、

5 $R^{3\ 4}$ は置換されていてもよい炭化水素基を、

$R^{3\ 5}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、

$R^{3\ 6}$ および $R^{3\ 7}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、

$R^{3\ 8}$ および $R^{3\ 9}$ はそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい炭

10 化水素基を示し、 $R^{3\ 5}$ 及び/または $R^{3\ 7}$ は 1, 3-ジオキサインダン-6-イル基ではない] で表される化合物またはその塩 (以下、化合物 (I I) と略称する。) が好ましい。ただし、3-[[2, 3-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-4-イル]-2-メチルアラニンメチルエステルを除く。

15 X^5 における好ましい置換基の態様は、前記 X と同様の基が挙げられ、とりわけ $-SO_2-$ が好ましい。

Y^5 における「置換されていてもよいアルキレン基」としては、前記 Y で例示した「置換されていてもよいアルキレン基」と同様の基が挙げられる。 Y^5 としては、 C_1-8 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など) が好ましい。

$R^{3\ 4}$ における「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 $R^{4\ 0}$ における「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

25 $R^{3\ 4}$ としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基が好ましく、置換されていてもよいアリール基がより好ましい。

中でも、[1] (1) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(2) ヒドロキシ、(3) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1～5 個 (好ましくは 1～3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等) および (4) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソブトキシ等) から選ばれる 1～5 個 (好ましくは 1～3 個) の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル等)、または [2] C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等) が特に好ましい。

$R^{3.5}$ における「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 $R^{4.0}$ における「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられるが、1, 3-ジオキサインダン-6-イル基ではない。

$R^{3.5}$ としては、水素原子または置換されていてもよいアリール基 (該、アリール基の置換基は、 $-O-CH_2-O-$ 基ではない。) が好ましい。

中でも、(i) 水素原子、または (i i) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) および C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等) から選ばれる 1～5 個 (好ましくは 1～3 個) の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル等) が好ましい。

$R^{3.6}$ および $R^{3.7}$ における「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 $R^{4.0}$ における「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられるが、 $R^{3.7}$ は、1, 3-ジオキサインダン-6-イル基ではない。

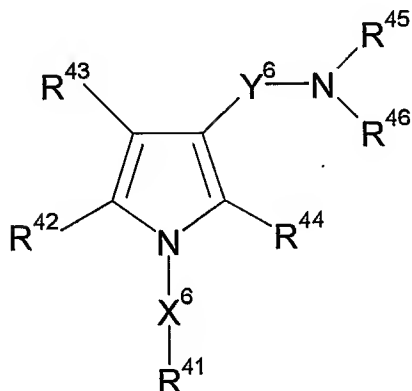
$R^{3.6}$ および $R^{3.7}$ における「アシル基」としては、前記 R^2 、 R^3 および R^4 における「アシル基」と同様の基が挙げられる。

$R^{3.6}$ および $R^{3.7}$ としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等)、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、シアノ基またはニトロ基が好ましい。

R^{38} および R^{39} における「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^{40} における「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

R^{38} および R^{39} としては、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソブチル等）が好ましい。

また、化合物（I）の好ましい態様としては、下記式で表される化合物が挙げられる。



[式中、 X^6 はスルホニルを、

Y^6 は C_{1-6} アルキレン基（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ 等）を、

R^{41} は [1] (1) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(2) ヒドロキシ、(3) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で 1～5 個（好ましくは 1～3 個）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソブチル等）および (4) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソブトキシ等）から選ばれる 1～5 個（好ましくは 1～3 個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル等）または [2] C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソブチル等）を、

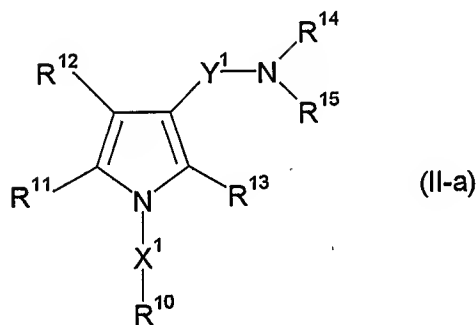
$R^{4\ 2}$ は水素原子、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）および C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソブチル等）から選ばれる 1～5 個（好ましくは 1～3 個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル等）を、

- 5 $R^{4\ 3}$ および $R^{4\ 4}$ はそれぞれ水素原子を、
 $R^{4\ 5}$ および $R^{4\ 6}$ はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソブチル等）を示す] で表される化合物が好ましい。

また別の態様として、化合物（I）に含まれる化合物の中でも特に好ましい化

- 10 合物は次の [a]、[b]、[c] および [d] である。

[a] 式（II-a）



- [式中、 X^1 は $-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^7)-$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-N(R^8)-SO_2-$ (R^8 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-N(R^9)-$ (R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-O-$ を、

Y^1 は置換されていてもよいアルキレン基を、

R^{10} は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、

- 20 R^{11} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリ

ル基または置換されていてもよいピリミジニル基〔好ましくは、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ〔b〕チエニル基、置換されていてもよいフリル基または置換されていてもよいピリジル基〕を、

- 5 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を（但し、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ は同時に水素原子ではない）、

$R^{1\ 4}$ および $R^{1\ 5}$ はそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物（但し、3-〔〔2, 3-ジメチルー1-

- 10 (4-メチルフェニル)スルホニル〕-1H-ピロール-4-イル〕-2-メチルーアラニン メチルエステルを除く。) またはその塩。

$R^{1\ 0}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、式(I)における R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同意義を示す。

- 15 $R^{1\ 1}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいチエニル基」、「置換されていてもよいベンゾ〔b〕チエニル基」、「置換されていてもよいフリル基」、「置換されていてもよいピリジル基」、「置換されていてもよいピラゾリル基」または「置換されていてもよいピリミジニル基」は、各々式(I)における R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、
- 20 「置換されていてもよいチエニル基」、「置換されていてもよいベンゾ〔b〕チエニル基」、「置換されていてもよいフリル基」、「置換されていてもよいピリジル基」、「置換されていてもよいピラゾリル基」または「置換されていてもよいピリミジニル基」と同意義を示す。

- $R^{1\ 2}$ または $R^{1\ 3}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」または「ハロゲン原子」は、各々式(I)における R^3 または R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」または「ハロゲン原子」と同意義を示す。
- 25

R^{1-4} または R^{1-5} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、各々式 (I) における R^5 または R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同意義を示す。

X^1 の好ましい態様は、前記式 (I) における X と同様の基が挙げられる。

- 5 Y^1 における「置換されていてもよいアルキレン基」としては、前記式 (I) における Y で例示した「置換されていてもよいアルキレン基」と同様の基が挙げられる。

前記式 (I I - a) における各置換基の好ましい態様は、式 (I) において対応する置換基の好ましい態様に準ずる。

- 10 すなわち、 R^{1-6} としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよいチエニル基が好ましく、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または（無置換の）チエニル基がより好ましく、置換されていてもよいアリール基が特に好ましい。

- 15 具体的には、

- [1] (i) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、(v) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）および (vi) フェニルから選ばれる1～5個（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル等）、または
- 25

[2] （無置換の）チエニル基、
が特に好ましい。

R^{11} としては、(i) 水素原子、(ii) 置換されていてもよい炭化水素基、または (iii) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ等) および C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル等) から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基、ピリジル基、
 5 ピラゾリル基またはピリミジニル基 [なかでも、 C_{1-6} アルコキシで 1~3 個置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基またはピリジル基] が好ましく、
 上記した中でも置換されていてもよい炭化水素基がより好ましく、特に、置換されていてもよいアリール基が好ましい。

10 具体的には、 R^{11} としては、

[1] 水素原子、

[2] (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii) シアノ、(iii) C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル等) またはアセチルで 1 または 2 個置換されていてもよいアミノ、(iv) ハロ
 15 ゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(v) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~
 20 5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、(vi) フェノキシ、
 (vii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ等)、(viii) アセチルおよび (ix) アミノカルボニルから選ば
 25 れる 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基、ナフチル基)、または

[3] C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ等) および C_{1-6} アルキル

(例、メチル、エチル等) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基 [なかでも、 C_{1-6} アルコキシで 1 ~ 3 個置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基またはピリジル基]

が好ましく、特に、(i) ハロゲン原子および (i i) ハロゲンで 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれる 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基) が好ましい。

10 $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ としては、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等)、 C_{6-14} アリール基 (例、フェニル等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等)、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、シアノ基またはニトロ基が好ましい。但し、 $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ は同時に水素原子ではない。

$R^{1,2}$ としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等) および C_{6-14} アリール基 (例、フェニル等) が好ましい。

20 $R^{1,3}$ としては、水素原子および C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等) が好ましい。

$R^{1,4}$ および $R^{1,5}$ としては、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等) が好ましい。

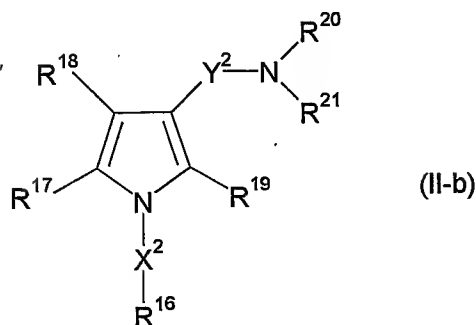
25 X^1 または Y^1 の好ましい態様としては、前記式 (I) における X または Y の好ましい態様を同様に例示することができる。

X^1 としては、とりわけ $-SO_2-$ が好ましい。

Y^1 としては、 C_{1-8} アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、

—(CH₂)₃—、—(CH₂)₄—、—(CH₂)₅—、—(CH₂)₆—、
—CHCH₃—、—C(CH₃)₂—、—(CH(CH₃))₂—、—(CH
2)₂C(CH₃)₂—、—(CH₂)₃C(CH₃)₂—など)が好ましい。

[b] 式 (II-b)



5

[式中、X² は—SO₂—N(R⁷)—(R⁷ は水素原子または置換されていて
もよい炭化水素基を示す)、—N(R⁸)—SO₂—(R⁸ は水素原子または置
換されていてよい炭化水素基を示す)、—N(R⁹)—(R⁹ は水素原子また
は置換されていてよい炭化水素基を示す) または—O—を、

10 Y² は置換されていてよいアルキレン基を、

R¹⁶ は置換されていてよい炭化水素基または置換されていてよい複素環基
を、

R¹⁷ は水素原子、置換されていてよい炭化水素基、置換されていてよいチ
エニル基、置換されていてよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてよ
いフリル基、置換されていてよいピリジル基、置換されていてよいピラゾリ
ル基または置換されていてよいピリミジニル基を、

15

R¹⁸ および R¹⁹ はそれぞれ水素原子を、

R²⁰ および R²¹ はそれぞれ独立して水素原子または置換されていてよい炭
化水素基を示し、R¹⁷ は、1, 3-ジオキサインダン-6-イル基ではない]

20

で表される化合物またはその塩。

R¹⁶ で示される「置換されていてよい炭化水素基」および「置換されてい
てもよい複素環基」は、式 (I) における R¹ で示される「置換されていてよ

い炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同意義を示す。

R^{1-7} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいチエニル基」、「置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基」、「置換されていてもよいフリル基」、「置換されていてもよいピリジル基」、「置換されていてもよいピラゾリル基」または「置換されていてもよいピリミジニル基」は、各々式 (I) における R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいチエニル基」、「置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基」、「置換されていてもよいフリル基」、「置換されていてもよいピリジル基」、「置換されていてもよいピラゾリル基」または「置換されていてもよいピリミジニル基」と同意義を示す。

R^{2-6} または R^{2-7} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、各々式 (I) における R^5 または R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同意義を示す。

X^2 の好ましい態様は、前記式 (I) における X と同様の基が挙げられる。

Y^2 における「置換されていてもよいアルキレン基」としては、前記式 (I) における Y で例示した「置換されていてもよいアルキレン基」と同様の基が挙げられる。

前記式 (I I - b) における各置換基の好ましい態様は、式 (I) において対応する置換基の好ましい態様に準ずる。

すなわち、 R^{1-6} としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよいチエニル基が好ましく、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または（無置換の）チエニル基がより好ましく、置換されていてもよいアリール基が特に好ましい。

具体的には、

[1] (i) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(i i) ヒドロキシ、(i i i) シアノ、(i v) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）

で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、（v）ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい

- 5 $C_1 - 6$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）および（vi）フェニルから選ばれる1～5個（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい $C_6 - 14$ アリール基（例、フェニル等）、または

[2]（無置換の）チエニル基、

- 10 が特に好ましい。

R^{17} としては、（i）水素原子、（ii）置換されていてもよい炭化水素基、または（iii） $C_1 - 6$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）および $C_1 - 6$ アルキル（例、メチル、エチル等）から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ[b]チエニル基、フリル基、ピリジル基、

- 15 ピラゾリル基またはピリミジニル基〔なかでも、 $C_1 - 6$ アルコキシで1～3個置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ[b]チエニル基、フリル基またはピリジル基〕が好ましく、

上記した中でも置換されていてもよい炭化水素基がより好ましく、特に、置換されていてもよいアリール基が好ましい。

- 20 具体的には、 R^{17} としては、

[1] 水素原子、

[2]（i）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、（ii）シアノ、（iii） $C_1 - 6$ アルキル（例えば、メチル、エチル等）またはアセチルで1または2個置換されていてもよいアミノ、（iv）ハロ

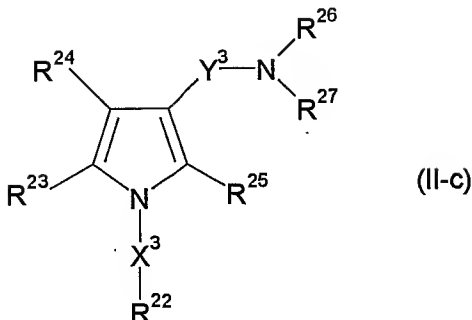
- 25 ゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチ

- ル、ヘキシル等)、(v) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、(vi) フェノキシ、
- 5 (vii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ等)、(viii) アセチルおよび (ix) アミノカルボニルから選ばれる 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基)、または
- 10 [3] C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ等) および C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル等) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基 [なかでも、 C_{1-6} アルコキシで 1 ~ 3 個置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基またはピリジル
- 15 基]
- が好ましく、特に、(i) ハロゲン原子および (ii) ハロゲンで 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれる 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基) が好ましい。

- 20 R^{20} および R^{21} としては、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソブチル等) が好ましい。

- Y^2 の好ましい態様としては、前記式 (I) における Y の好ましい態様を同様に例示することができるが、 C_{1-8} アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など) が好ましい。
- 25

[c] 式 (II-c)



[式中、 X^3 は $-SO_2-$ を、

Y^3 はメチレン基 ($-CH_2-$) を、

5 R^{22} はアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいチエニル基を、

R^{23} は置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリ

10 ル基または置換されていてもよいピリミジニル基を、

R^{24} および R^{25} はそれぞれ水素原子を、

R^{26} は水素原子またはメチル基を、

R^{27} はメチル基を示す] で表される化合物またはその塩。

15 R^{22} で示される「アルキル基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) 等が挙げられる。

R^{22} で示される「フェニル基」の置換基としては、前記 R^{40} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が「アリール」である場合に有していてもよい置換基が挙げられる。該置換基の数は1~5個 (好ましくは1~3個) である。

「フェニル基」の置換基としては、(i) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン (例、フ

- ッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていて
 もよい $C_1 - 6$ アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、
 ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル
 等)、(v) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好まし
 5 くは1~3個) 置換されていてよい $C_1 - 6$ アルコキシ (例、メトキシ、エト
 キシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキ
 シ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、(vi) フェニル等が好ましい。

$R^{2.2}$ で示される「チエニル基」としては、2-または3-チエニルが挙げら
 れる。

- 10 該チエニル基の置換基としては、前記 $R^{4.0}$ で示される「炭化水素基」がシク
 ロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と
 同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1~3個である。

- $R^{2.3}$ で示される「置換されていてよい $C_6 - 14$ アリール基」における $C_6 - 14$
 15 アリール基としては、フェニル、ナフチルが挙げられる。特に、フェニ
 ルが好ましい。

$R^{2.3}$ で示される「 $C_6 - 14$ アリール基」の置換基としては、前記 $R^{4.0}$ で
 示される「置換されていてよい炭化水素基」の「炭化水素基」が「アリール」
 である場合に有していてもよい置換基が挙げられる。該置換基の数は1~5個
 (好ましくは1~3個) である。

- 20 「 $C_6 - 14$ アリール基」の置換基としては、(i) ハロゲン原子 (例、フッ
 素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii) シアノ、(iii) C_1
 $- 6$ アルキル (例えば、メチル、エチル等) またはアセチルで1または2個置換
 されていてよいアミノ、(iv) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ
 素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてよい $C_1 - 6$ アルキル
 25 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-
sec-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(v) ハロゲン
 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換さ

- れていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、（v i）フェノキシ、（v i i）ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい
- 5 $C_1 - 6$ アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ等）、（v i i i）アセチルおよび（i x）アミノカルボニル等が好ましい。

$R^{2,3}$ で示される「置換されていてもよいチエニル基」としては、上記 $R^{2,2}$ で示される「置換されていてもよいチエニル基」と同様のものが挙げられる。

- $R^{2,3}$ で示される「置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基」の「ベン
- 10 ゾ [b] チエニル基」としては、2-または3-ベンゾ [b] チエニルが挙げられる。

- 該ベンゾ [b] チエニル基の「置換基」としては、上記 $R^{4,0}$ で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし5個、好
- 15 ましくは1ないし3個である。

$R^{2,3}$ で示される「置換されていてもよいフリル基」の「フリル基」としては、2-または3-フリルが挙げられる。

- 該フリル基の「置換基」としては、上記 $R^{4,0}$ で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基
- 20 と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

$R^{2,3}$ で示される「置換されていてもよいピリジル基」の「ピリジル基」としては、2-, 3-または4-ピリジルが挙げられる。

- 該ピリジル基の「置換基」としては、前記 $R^{4,0}$ で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換
- 25 基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

$R^{2,3}$ で示される「置換されていてもよいピラゾリル基」の「ピラゾリル基」としては、3-または4-ピラゾリルが挙げられる。

該ピラゾリル基の「置換基」としては、上記 R^{40} で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

R^{23} で示される「置換されていてもよいピリミジニル基」の「ピリミジニル基」としては、2-, 4-または5-ピリミジニルが挙げられる。

該ピリミジニル基の「置換基」としては、上記 R^{40} で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

上記チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基の置換基としては、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）および C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等）等が好ましく、特に、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）が好ましい。該置換基の数は1〜3個である。

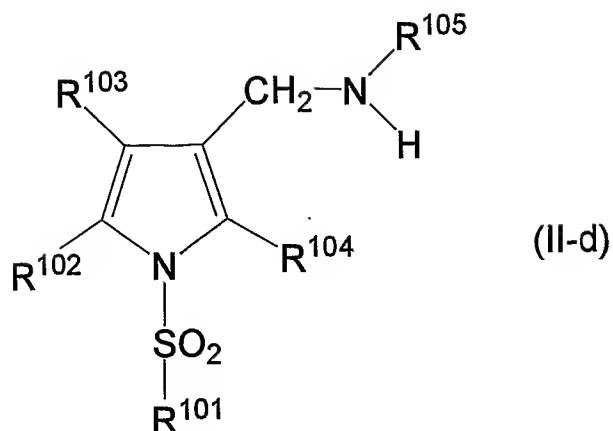
R^{22} としては、

- [1] (i) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1〜5個（好ましくは1〜3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、(v) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1〜5個（好ましくは1〜3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）および (vi) フェニルから選ばれる1〜5個（好ましくは1〜3個）の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル等）、または
- [2] （無置換の）チエニル基、
- が特に好ましい。

R^{23} としては、[1] (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭

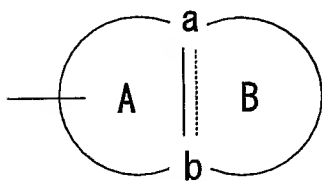
- 素原子、ヨウ素原子)、 (i i) シアノ、 (i i i) C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル等) またはアセチルで1または2個置換されていてもよいアミノ、 (i v) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、
- 5 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 (v) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、 (v i)
- 10 フェノキシ、 (v i i) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ等)、 (v i i i) アセチルおよび (i x) アミノカルボニルから選ばれる1~5個 (好ましくは1~3個) の置換基で置換されていてもよいフェニル基、
- 15 [2] ナフチル基、または
- [3] C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ等) および C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソブチル等) から選ばれる1~3個の置換基 (好ましくは1~3個の C_{1-6} アルコキシ) で置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピラゾリル基またはピリミジニル基 [なかでも1~3個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい、チエニル基、ベンゾ [b] チエニル基、フリル基またはピリジル基が好ましい]
- 20 が好ましい。

[d] 式 (I I-d)



- [式中、 R^{101} は、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基を示し、該ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基は任意に置換基を有していてもよく、 R^{102} は、置換されてい
- 5 てもよい C_{6-14} アリール基または置換されていてもよいチエニル基を示し、 R^{103} および R^{104} は、それぞれ水素原子を示すか、あるいは R^{103} および R^{104} の一方が水素原子を示し、他方が置換されていてもよい低級アルキル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を示し、 R^{105} は、アルキル基を示す] で表される化合物またはその塩。

- 10 式 (II-d) 中、 R^{101} で示される「ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基」としては、
- (1) 単環式含窒素複素環基、または
- (2) 式



- 15 で表される縮合環基 (式中、環Aは単環式含窒素複素環基を、環Bはベンゼン環もしくは複素環を示し、a および b は橋頭の環構成原子 (例、炭素原子、窒素原子など) を示し、 \equiv は単結合または二重結合を示す。なお、式 (II-d) における $-SO_2-$ 基への結合手は、橋頭の環構成原子 a および b 以外の環Aを構成する原子 (環原子) に有する。)

が挙げられる。

ここで、環Aは、環Aを構成する原子（環原子）として、窒素原子を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含んでいればよく、橋頭の環構成原子aおよびbの一方または両方だけが窒素原子であつてもよい。

「ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基」は任意に置換基を有していてもよく、該置換基は環Aおよび環Bのいずれに有していてもよい。

「ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基」および上記環Aにおける「単環式含窒素複素環基」としては、例えば、環を構成する原子（環原子）として窒素原子を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族単環式含窒素複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式含窒素複素環基（脂肪族単環式含窒素複素環基）等が挙げられる。

該「芳香族単環式含窒素複素環基」としては、例えば、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル（1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル等）、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル（1, 2, 4-トリアゾリル-1-イル、1, 2, 4-トリアゾリル-4-イル等）、テトラゾリル、ピリジル（2-, 3-又は4-ピリジル等）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の芳香族単環式含窒素複素環基およびそのN-オキシド体等が挙げられ、なかでも、5~6員の芳香族単環式含窒素複素環基が好ましく、中でもチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルが好ましく、とりわけ、ピリジルが好ましい。

「飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式含窒素複素環基」としては、上記した「芳香族単環式含窒素複素環基」の部分還元体（例、イミダゾリニル、テトラヒドロピリミジニルなど）の他、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル（2-、3-又は4-ピペリジル）、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル（1-ピペラジニル等）、ホモピペラジニル等が挙げられ、なかでも、5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環基が好ましい。

単環式含窒素複素環基と縮合していてもよい「複素環」としては、例えば、芳香族複素環または非芳香族複素環が挙げられる。

「芳香族複素環」としては、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、フラザン環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 4-チアジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環等の5または6員の芳香族単環式複素環、および、例えば、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾ [b] チオフェン環、インドール環、イソインドール環、1H-インダゾール環、ベンズインダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1, 2-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾピラン環、1, 2-ベンゾイソチアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、プリン環、プテリジン環、カルバゾール環、 α -カルボリン環、 β -カルボリン環、 γ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェノキサチイン環、チアントレン環、フェナトリジン環、フェナトロニル環、インドリジン環、ピロロ [1, 2-b] ピリダジン環、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン環、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン環、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン環、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン環、イミダ

ゾ〔1, 2-a〕ピリミジン環、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン環、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン環等の8ないし12員の芳香族縮合複素環（好ましくは、前記した5または6員の芳香族単環式複素環がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5または6員の芳香族単環式複素環の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5または6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環、好ましくはイミダゾピリミジニル等）等が挙げられる。

「非芳香族複素環」としては、例えば、オキシラン環、アゼチジン環、オキセタン環、チエタン環、ピロリジン環、テトラヒドロフラン環、チオラン環、ピペリジン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、3-ヘキサヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール環、ホモピペリジン環、ホモピペラジン環等の3ないし8員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環等、あるいはジヒドロピリジン環、ジヒドロピリミジン環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン環などのように前記した芳香族単環式複素環又は芳香族縮合複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環等が挙げられる。

ベンゼン環もしくは複素環と縮合した単環式含窒素複素環基として好ましいものとしては、例えば、2-または3-インドリル、1-または3-イソインドリル、1H-インダゾール-3-イル、2-ベンズイミダゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、3-ベンゾイソオキサゾリル、2-ベンゾチアゾリル、3-ベンゾイソチアゾリル、2-、3-または4-キノリル、1-、3-または4-イソキノリル、3-または4-シンノリニル、2-または4-キナゾリニル、2-または3-キノキサリニル、1-または4-フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、1, 7-フェナントロリン-2-, 3-または4-イル、1-, 2-または3-インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピラゾリル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔4, 5-c〕

- ピリジル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニル、ピラゾロ〔1, 5-c〕ピリ
 ミジニル、ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジニル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリ
 ダジニル、イミダゾ〔1, 5-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリ
 ジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-
 5 -a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル、〔1,
 2, 4〕トリアゾロ〔1, 2-a〕ピリダジニル、〔1, 2, 3〕トリアゾロ
 〔1, 5-a〕ピリミジニル、〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミ
 ジニル、〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、〔1, 2, 4〕ト
 リアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、ピラゾロ〔5, 1-b〕チアゾリル、ピロロ
 10 〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニ
 ル、ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジニル、ピロロ〔2, 3-b〕ピリジル、チエ
 ノ〔3, 2-b〕ピリミジニル、チエノ〔2, 3-b〕ピリジル、チエノ〔2,
 3-c〕ピリジル、チエノ〔3, 2-b〕ピリジル、チエノ〔3, 2-c〕ピリ
 ジル、ピリド〔2, 3-b〕ピラジル、ピリド〔3, 4-b〕ピラジル、ピリド
 15 〔2, 3-d〕ピリミジニル、ピリド〔3, 2-d〕ピリミジニル、ピリド〔4,
 3-d〕ピリミジニル等の8～16員（好ましくは、8～12員）の芳香族二環
 性縮合含窒素複素環基などの芳香族縮合含窒素複素環基などが挙げられる。該芳
 香族縮合含窒素複素環としては、ピリジン環が前記した5または6員の芳香族単
 環式含窒素複素環1～2個（好ましくは、1個）またはベンゼン環1～2個（好
 20 ましくは、1個）と縮合した縮合ピリジン（ただし、ベンゼン環と縮合する場合、
 ピリジン環に結合手を有する。）、およびピリミジン環が前記した5または6員
 の1～2個（好ましくは、1個）またはベンゼン環1～2個（好ましくは、1
 個）と縮合した縮合ピリミジン（ただし、ベンゼン環と縮合する場合、ピリミジ
 ン環に結合手を有する。）等が好ましい。
- 25 該「非芳香族含窒素複素環」としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、イ
 ミダゾリジン、チアゾリジン、オキサゾリジン、ピペリジン、モルホリン、チオ
 モルホリン、ピペラジン等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不

飽和（好ましくは飽和）の非芳香族含窒素複素環（脂肪族含窒素複素環）等、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンなどのように前記した芳香族単環式含窒素複素環又は芳香族縮合含窒素複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族含窒素複素環等が挙げられる。

「ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基」としては、上記したものの中でも、5または6員の芳香族単環式含窒素複素環基が好ましく、中でもピリジル（例、2-、3-または4-ピリジル等）、ピリミジニル（例、2-、4-または5-ピリミジニル等）またはピリダジニル（例、3-または4-ピリダジニル等）などの6員芳香族含窒素複素環基が好ましく、ピリジルが特に好ましい。

該「ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基」の有していてもよい置換基としては、上記R⁴⁰で示される「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の位置は、置換可能な位置であれば特に限定されるものではなく、また、該置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

R¹⁰²で示される「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基」における「C₆₋₁₄アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等が挙げられる。

該「C₆₋₁₄アリール基」の有していてもよい置換基としては、前記R¹⁰¹で示される「ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様の基が挙げられる。該置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

R¹⁰²で示される「置換されていてもよいチエニル基」における「チエニル基」としては、2-または3-チエニルが挙げられる。

該「チエニル基」の有していてもよい置換基としては、前記 R^{101} で示される「ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基」が有していてもよい置換基と同様の基が挙げられる。該置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。

- 5 R^{103} および R^{104} で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」における「低級アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなどの C_{1-4} アルキル基等が挙げられる。

- 10 該「低級アルキル基」の有していてもよい置換基としては、上記 R^{40} で示される「炭化水素基」がアルキル、アルケニルまたはアルキニルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし3個である。

R^{103} および R^{104} で示される「アシル基」としては、上記 R^2 、 R^3 および R^4 で示される「アシル基」と同様の基が挙げられる。

- 15 R^{103} および R^{104} で示される「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

R^{105} で示される「アルキル基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が挙げられる。

- 20 R^{101} としては、(i) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、(v) ハロ
25 ゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、

ヘキシルオキシ等)、(v i) $C_1 - 6$ アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) で置換されていてもよいアミノ基および(v i i) オキソから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい「ベンゼン環もしくは
5 複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基」(例えば、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルなどの5~6員の芳香族単環式含窒素複素環基など) が好ましい。

中でも、(i) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(i i) ヒドロキシ、(i i i) シアノ、(i v) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ
10 素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(v) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されてい
15 てもよい $C_1 - 6$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等) および(v i) $C_1 - 6$ アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペン
20 チル、ヘキシル等) で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい6員含窒素芳香族複素環基 (例えば、ピリジル基 (例、2-, 3-または4-ピリジル等)、ピリミジニル基 (例、2-, 4-または5-ピリミジニル等)、ピリダジニル基 (例、3-または4-ピリダジニル等) 等) が好ましく、(i) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1
~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル (例、メ
25 チル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) および(i i) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていても
よい $C_1 - 6$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ

シ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等) から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよいピリジル基が特に好ましい。

R^{102} としては、[1] (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii) シアノ、(iii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(iv) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等) および (v) アセチルから選ばれる 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基)、または

[2] (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii) シアノ、(iii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(iv) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等) および (v) アセチルから選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよいチエニル基が好ましく、

特に、[1] (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) および (ii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) から選ばれる 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

[2] (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) および (ii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよいチエニル基が好ましい。

10 R^{102} としては、フェニル基、2-フルオロフェニル基または 2-メチルフェニル基が特に好ましい。

R^{103} および R^{104} については、それぞれ水素原子を示すか、あるいは R^{103} および R^{104} の一方が水素原子を、他方が C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等)、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、シアノ基またはニトロ基を示す場合が好ましく、特に、 R^{103} および R^{104} の両者がともに水素原子を示す場合が好ましい。

R^{105} としては、メチルまたはエチルが好ましく、特に、メチルが好ましい。

20 式 (II-d) で表される化合物の中で特に好ましい化合物は、例えば、

R^{101} が、(i) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) および (ii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオ

キシ等) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいピリジル基であり、

$R^{1, 0, 2}$ が、[1] (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) および (ii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) から選ばれる 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または、

[2] (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) および (ii) ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいチエニル基であり、

15 R^3 および R^4 がそれぞれ水素原子であり、

R^5 がメチルである、化合物である。

化合物 (I) としては、

N-メチル-1-[1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル] メタンアミン、

20 N-メチル-1-[5-フェニル-1-(3-チエニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタンアミン、

N-メチル-1-(1-{[3-(メチルスルホニル) フェニル] スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メタンアミン、

1-[1-(1-ベンゾチエン-2-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン、

1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-{[3-(メチルスルホニル) フェニル] スルホニル}-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン、

1- {5- (2-フルオロフェニル) -1- [(2-フルオロフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン、
 N-メチル-3- ({4- [(メチルアミノ) メチル] -2-フェニル-1H-ピロール-1-イル} スルホニル) ベンズアミド、

- 5 またはそれらの塩が特に好ましく、とりわけ、式 (I I = d) で表される化合物としては、N-メチル-1- [5-フェニル-1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピロール-3-イル] メタンアミン、1- [5- (2-フルオロフェニル) -1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン、N-メチル-1- [4-メチル-1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メタンアミン、N-メチル-1- [1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -5- (3-チエニル) -1H-ピロール-3-イル] メタンアミン、N-メチル-1- [5- (2-メチルフェニル) -1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピロール-3-イル] メタンアミン、1- [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン、またはそれらの塩が特に好ましい。

- 化合物 (I) の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シ

シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

化合物（I）は、例えば、特願2005-044740、ヨーロッパジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（Eur. J. Org. Chem. ），2283頁（2001）、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem. ），43巻，1886頁（2000）、ジャーナル オブ ファーマシー アンド ファーマコロジー（J. Pharm. Pharmacol. ），46巻，740頁（1994）、国際公開第92/04025パンフレット、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー（J. Heterocycl. Chem. ），25巻，635頁（1988）、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem. ），14巻，328頁（1971）、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem. ），35巻，4195頁（1992）あるいはテトラヘドロン レターズ（Tetrahedron Lett. ），26巻，4047頁（1985）に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

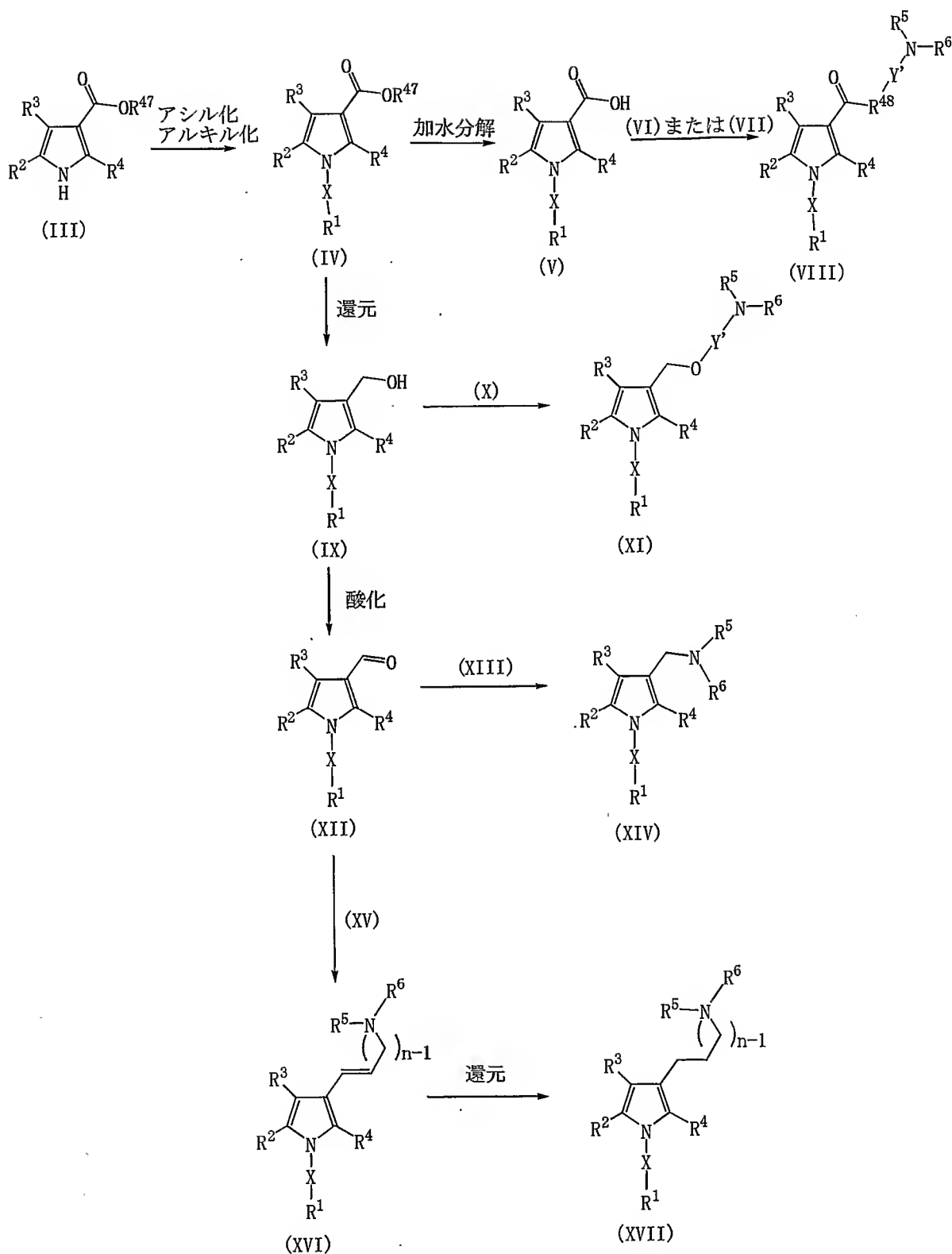
本発明における化合物（I）の製造法について、化合物（VIII）、（X

I)、(XIV)、(XVI)および(XVII)の製造法を例に説明する。

本発明の化合物(VIII)、(XI)、(XIV)、(XVI)および(XVII)は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法等により製造できる。

- 5 なお、式中の化合物(III)～(XVII)は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、例えば、化合物(I)の塩と同様のものが挙げられる。

また、各工程で得られた化合物は、反応液のまま、または粗生成物として得た後に次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製す
10 ることができる。



化合物 (III) [式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同意義を、 R^{47} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピルあるいはブチル等の $C_1 - 4$ アルキル基を示す。] は、自公知の方法、例えば、ケミカル アンド ファーマシュー

ティカル プレタン (Chem. Pharm. Bull.), 49 巻, 1406 頁 (2001) やテトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters), 35 巻, 5989 頁 (1994 年) 等に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することが出来る。

- 5 化合物 (I I I) に対してアシル化、アルキル化等を行うことで、化合物 (I I I) のピロール環 1 位が $-X-R^1$ で置換された化合物 (I V) [式中の各記号は前記と同意義を示す] を製造することが出来る。

- アシル化は、カルボニルハライドやスルホニルハライド等の酸ハライド (例、ベンゾイルクロリド)、酸無水物 (例、無水安息香酸)、クロロ炭酸エステル (例、クロロベンジルホルメート)、カルバモイルクロリド (例、フェニルカルバミン酸クロリド) およびスルファモイルクロリド (例、ベンジルスルファモイルクロリド) などのアシル化剤を用いることで達成できる。アルキル化は、ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) やアルキルスルホニルオキシ基 (例、メシルオキシ基) あるいはアリールスルホニルオキシ基 (例、トシルオキシ基) 等の脱離基を有するアルキル化剤 (例えば、臭化ベンジル、ベンジルメタンスルホナートあるいはベンジル 4-メチルベンゼンスルホナート等) を用いて実施できる。
- 10
- 15

- 本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類およびテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。
- 20

- 本反応は、塩基の使用が効果的な場合がある。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基性塩類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチ
- 25

ルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物(III) 1モルに対し約0.1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

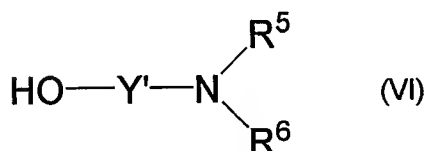
- 5 反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約30分～約24時間、好ましくは約30分～約8時間である。

反応温度は、通常約0℃～約250℃、好ましくは約25℃～約100℃である。

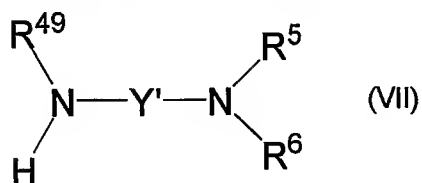
- 10 化合物(IV)は、加水分解反応に付すことにより、容易に化合物(V) [式中の各記号は前記と同意義を示す]に変換することが可能である。

加水分解反応は、新実験化学講座、第14-I 巻、930頁～941頁(丸善株式会社刊)に記載の方法に準じて実施することができる。

本化合物(V)と式(VI)



- 15 [式中、Y'は結合手または主鎖が原子数1ないし20のスペーサーを示し、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物あるいは式(VII)



- 20 [式中、R⁴⁹は水素原子あるいはメチル基、エチル基などのアルキル基(好ましくはC₁₋₆アルキル基)を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物を用いてエステル化あるいはアミド化反応を行うことにより、化合物(VIII) [式中、R⁴⁸は-O-あるいは-NR⁴⁹- (R⁴⁹は前記と同意義を示す)を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]を製造することが出来る。

Y' における「主鎖が原子数 1 ないし 20 のスペーサー」としては、上記 Y と同様の基が挙げられるが、 $-(CH_2)_{2-6}-$ 等が好ましい。

化合物 (V I) としては、例えば、N, N-ジメチルエタノールアミン、3-ジメチルアミノ-1-プロパノール、4-ジメチルアミノ-1-ブタノールなどが、また、化合物 (V I I) としては、例えば、N, N-ジメチルエチレンジアミン、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン、N, N-ジメチル-N'-エチルエチレンジアミンなどが挙げられる。

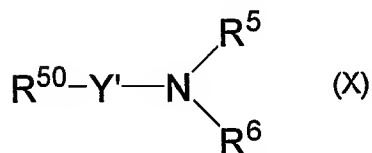
本反応は、反応に不活性な溶媒中、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドと N-ヒドロキシコハク酸イミドあるいは 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の組み合わせによるカップリング反応により合成することが出来る。溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類やジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約 30 分～約 24 時間、好ましくは約 30 分～約 8 時間である。

反応温度は、通常約 $-20^{\circ}C$ ～ $50^{\circ}C$ 、好ましくは約 $0^{\circ}C$ ～ $25^{\circ}C$ である。

化合物 (I V) を新実験化学講座、第 14-I 巻、474 頁～476 頁（丸善株式会社刊）に記載の方法に準じた還元反応に付すことにより、容易に化合物 (I X) [式中、各記号は前記と同意義を示す] に変換することが可能である。

本化合物 (I X) と式 (X)



[式中、 R^{50} はハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）やアルキルスルホニルオキシ基（例、メシルオキシ基）やアリールスルホニルオキシ基（例、トシルオキシ基）などの脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義を示

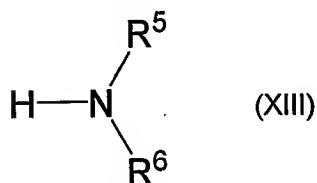
す]で表される化合物とを反応させることにより、化合物(XI) [式中、各記号は前記と同意義を示す]を製造することが出来る。

化合物(X)としては、例えば、2-ジメチルアミノエチル クロリド、3-ジメチルアミノプロピル クロリドなどが挙げられる。

- 5 本反応は、前記化合物(IV)の製造法と同様の条件で実施することが可能である。

化合物(IX)は、自体公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis), 639頁(1994年)に記載されている酸化反応に付すことによって、容易に化合物(XII) [式中、各記号は前記と同意義を示す]に変換すること

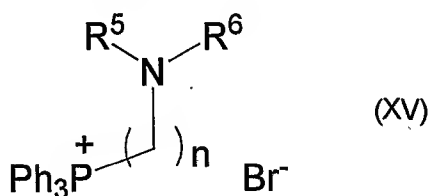
- 10 が可能であり、本化合物(XII)と式(XIII)



[式中の各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物とを、新実験化学講座、第14-II卷、1380頁~1385頁(丸善株式会社刊)に記載の方法に準じて、還元アミノ化反応に付すことによって、化合物(XIV) [式中の

- 15 記号は前記と同意義を示す。]に変換することが可能である。

化合物(XVI) [式中、nは2から10の整数を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]は、化合物(XII)と式(XV)



- 20 [式中の各記号は前記と同意義を示す。Phはフェニルである。]で表される化合物とを、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 107巻, 217頁(1985)や新実験化学講座、第14-I卷、224頁~243頁(丸善株式会社刊)に記載の方法

に準じて、Wittig 反応に付すことによって製造することができる。

- 化合物 (XV) は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 107 巻, 217 頁 (1985) 等に記載の方法、またはこれに準じた方法に従って製造することができる。
- 5

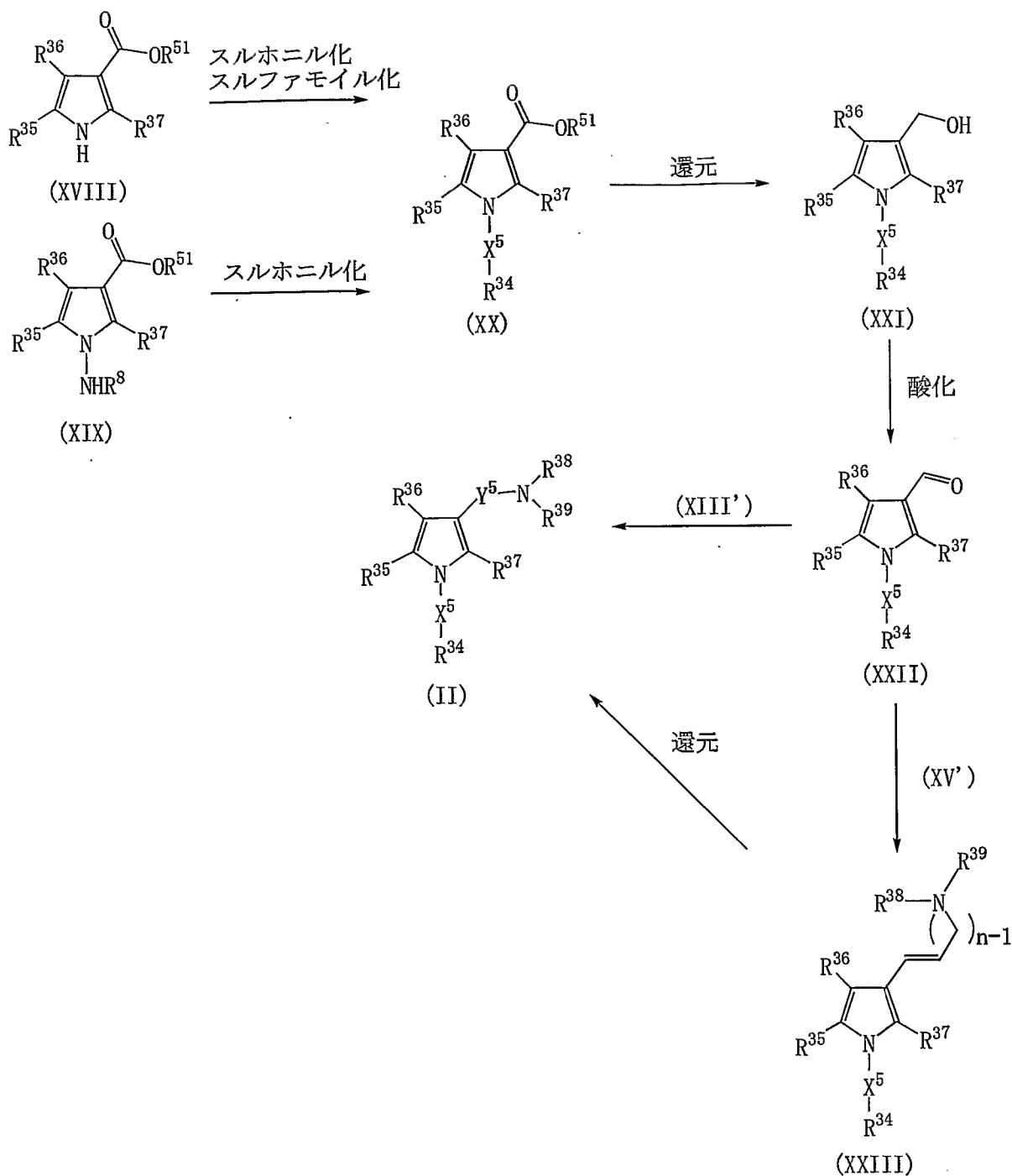
化合物 (XVI) は、新実験化学講座、第 14-I 巻、1 頁～5 頁 (丸善株式会社刊) に記載の方法に準じて、還元反応に付すことによって、化合物 (XVII) [式中の記号は前記と同意義を示す。] に変換することが可能である。

本発明の化合物 (II) の製造法について、以下にさらに詳細に述べる。

- 10 本発明の化合物 (II) は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法等により得られる。

なお、式中の化合物 (XVIII) ～ (XXII) は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、例えば、化合物 (I) の塩と同様のものが用いられる。

- 15 また、各工程で得られた化合物は、反応液のまま、または粗製物として得た後に次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。



化合物 (XVIII) [式中、R⁵¹ はメチル、エチル、プロピル、イソプロピルあるいはブチル等の C₁ - 4 アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。] は、自体公知の方法、例えば、ケミカル アンド ファーマシュー
 5 ティカル ブレタン (Chem. Pharm. Bull.), 49 巻, 1406
 頁 (2001) やテトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Let

ters), 35巻, 5989頁(1994年)等に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することが出来る。化合物(XIX) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] は、自体公知の方法、例えば、ヘミッシェーベリヒテ (Chem. Ber.), 114巻, 564頁(1981)等に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することが出来る。

化合物(XX) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] は、化合物(XVII) または化合物(XIX) を C_{1-5} アルキルスルホニルクロリド (例、メシルクロリド)、アリアルスルホニルクロリド (例、トシルクロリド) 等を用いてスルホニル化することによって、あるいは化合物(XVII) を C_{1-5} アルキルスルファモイルクロリド (例、メチルスルファモイルクロリド、エチルスルファモイルクロリド等) またはアリアルスルファモイルクロリド (例、フェニルスルファモイルクロリド等) 等を用いてスルファモイル化することによって製造することが出来る。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類およびテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

本反応は、塩基の使用が効果的な場合がある。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基性塩類、カリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの金属塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物(XVII) または(XIX) 1モル

に対し約0.1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

また、本反応は、クラウンエーテル類の添加が有効な場合がある。クラウンエーテルとしては、例えば、15-クラウン-5-エーテル、18-クラウン-6-エーテルなどが挙げられる。これらクラウンエーテルの使用量は、化合物(I)

5 I) 1モルに対し約1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約30分～約24時間、好ましくは約30分～約8時間である。

反応温度は、通常約0℃～約250℃、好ましくは約25℃～約100℃である。

10 化合物(XX)のスペーサーX⁵が酸素原子である化合物は、自体公知の方法、例えば、ジャーナルオブオーガニックケミストリー(J. Org. Chem.), 53巻, 2268頁(1988)等に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することが出来る。

化合物(XXI) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] は、化合物(X

15 X)を水素化アルミニウムリチウムやジイソブチルアルミニウムヒドリド、テトラヒドロホウ酸ナトリウム、ビス(テトラヒドロホウ酸)カルシウム等の還元剤を用いて還元することによって合成できる。還元剤としては、特に、ジイソブチルアルミニウムヒドリドが好ましい。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒

20 としては、反応が進行する限り特に限定されないが、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類およびテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

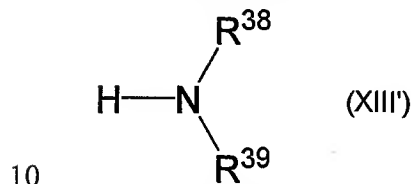
反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約30分～約24時間、好ましくは約30分～約8時間である。

25 反応温度は、通常約-78℃～約100℃、好ましくは約-78℃～約25℃である。

化合物(XXII) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] は、化合物(X

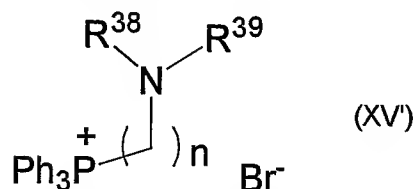
X I) とクロム酸・ピリジン錯体、クロロクロム酸ピリジニウム、二酸化マンガ
ン、三酸化硫黄・ピリジン錯体あるいはテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペ
ルルテナート (t e t r a - n - p r o p y l a m m o n i u m p e r r u t
h e n a t e) 等の酸化剤とを反応させることによって合成できる。酸化剤とし
5 ては、二酸化マンガ、三酸化硫黄・ピリジン錯体あるいはテトラ-*n*-プロピ
ルアンモニウム ペルルテナートが特に好ましい。本酸化反応は、例えば、シン
セシス (S y n t h e s i s) , 6 3 9 頁 (1 9 9 4) 記載の方法に準じて実施
できる。

化合物 (X X I I) と式 (X I I I')



[式中の各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物とを、新実験化学講
座、第 1 4 - I I I 巻、1 3 8 0 頁 ~ 1 3 8 5 頁 (丸善株式会社刊) に記載の方
法に準じて、還元アミノ化反応に付すことによって、 Y^5 がメチレン鎖であるよ
うな化合物 (I I) を製造することが可能である。

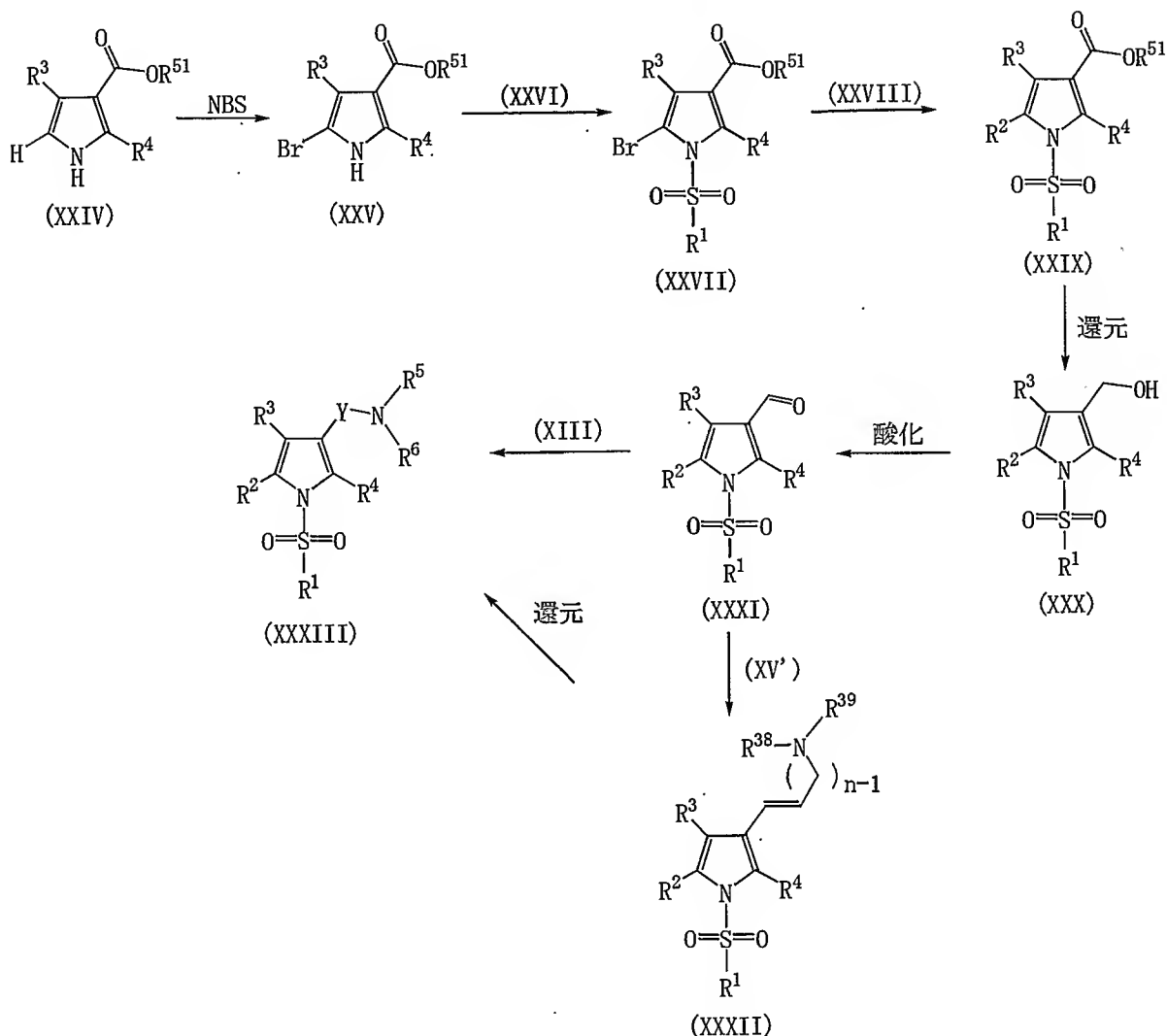
15 化合物 (X X I I) と式 (X V')



[式中の各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物とを前記化合物 (X
V I) の製造法と同様の操作を行って反応させることにより、化合物 (X X I I
I) [式中の各記号は前記と同意義を示す] に変換することが可能であり、さら
20 に、化合物 (X X I I I) は、前記化合物 (X V I I) の製造法と同様の操作で
還元反応を行うことにより、 Y^5 がアルキレン鎖であるような化合物 (I I) に
変換することが可能である。

X を $-\text{SO}_2-$ とする化合物 (I) の製造法について、化合物 (X X X I I

I) および (XXXX) の製造法を例にさらに詳細に説明する。



化合物 (XXIV) [式中の各記号は前記と同意義を示す] は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters), 13 巻, 5337 頁 (1972 年)、ヘテロサイクルズ (Heterocycles), 7 巻, 77 頁 (1977 年)、ケミカル アンド ファーマシューティカル ブレタン (Chem. Pharm. Bull.), 27 巻, 2857 頁 (1979)、ジャーナル オブ オーガニックケミストリー (J. Org. Chem.), 62 巻, 2649 頁 (1997 年) 等に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することが出来る。

化合物 (XXIV) に対して N-ブロモコハク酸イミド (NBS) を作用させ

ることによって、化合物 (XXV) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] を製造することが出来る。

- 本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

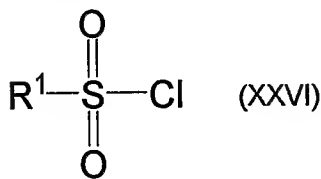
反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約 30 分～約 24 時間、好ましくは約 5～12 時間である。

- 10 反応温度は、通常約 -78°C ～ 25°C 、好ましくは約 -40°C ～ 0°C である。

N-ブロモコハク酸イミド (NBS) は、化合物 (XXIV) に対して約 1 当量使用することが好ましく、また、反応は、窒素やアルゴンなどの不活性気体の雰囲気下で行うことが好ましい。

- 15 本反応は、塩基の添加が有効な場合がある。用いられる塩基は、反応が進行する限り限定されないが、ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの有機塩基などが挙げられる。これら有機塩基の使用量は、化合物 (XXIV) 1 モルに対し約 0.001～約 10 当量、好ましくは約 0.001～約 0.1 当量である。

化合物 (XXV) と式 (XXVI)



20

[式中の各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物とを反応させることによって、化合物 (XXVII) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] を製造することが出来る。

- 本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、ベンゼン、トルエンなどの

炭化水素類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミドなどのアミド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

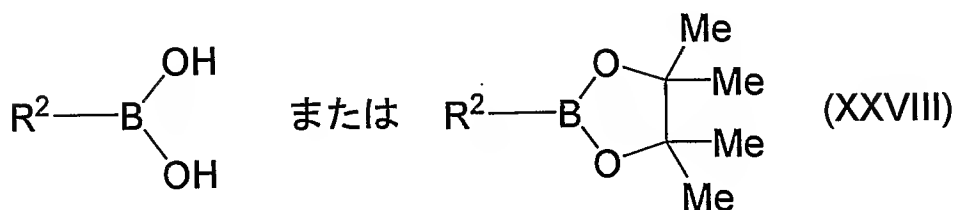
- 本反応は、塩基の使用が効果的である。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基性塩類、カリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの金属塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4－ジメチルアミノピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N－メチルピペリジン、N－メチルピロリジン、N－メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物（XXV）1モルに対し約1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

- また、本反応は、クラウンエーテル類を共存させて行うことも可能である。クラウンエーテルとしては、例えば、15－クラウン－5－エーテル、18－クラウン－6－エーテルなどが挙げられる。これらクラウンエーテルの使用量は、化合物（XXV）1モルに対し約1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

- 反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約30分～約24時間、好ましくは約30分～約8時間である。

反応温度は、通常約0℃～約100℃、好ましくは約10℃～約50℃である。

化合物（XXVII）と式（XXVIII）



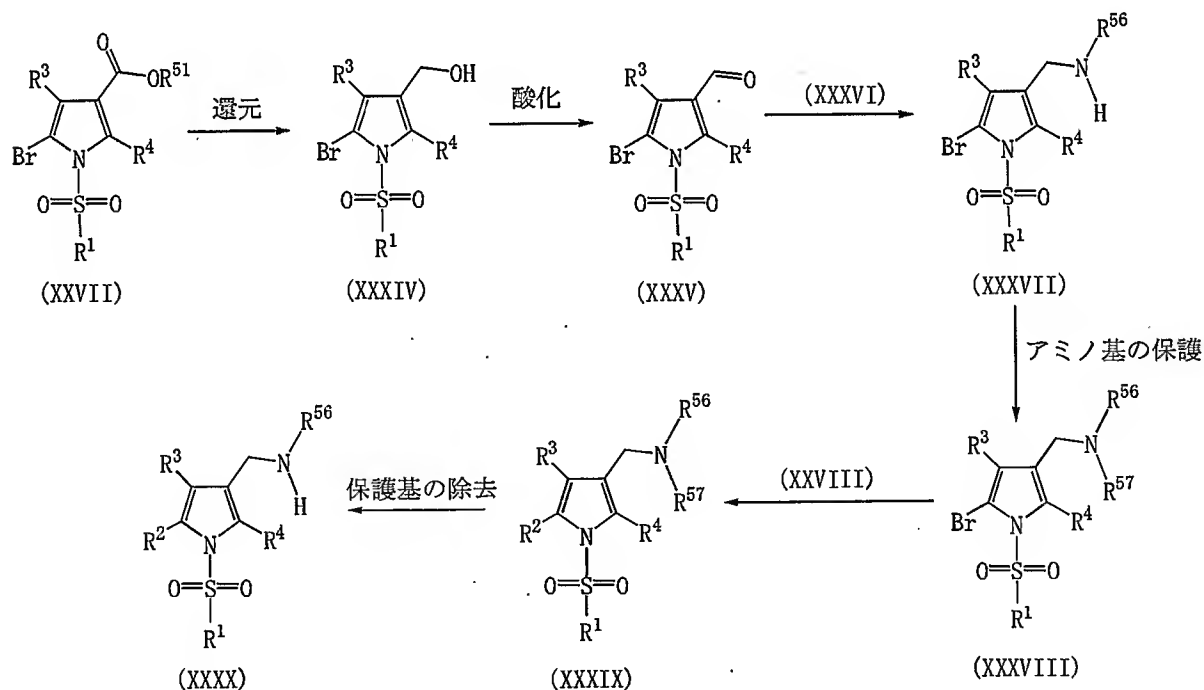
〔式中の各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物とを、シンセティック

コミュニケーションズ (Synthetic Communications), 11 巻, 513 頁 (1981 年) に記載されている方法、またはこれらに準じた方法に従い反応させることによって、化合物 (XXIX) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] を製造することが出来る。

- 5 化合物 (XXIX) は、化合物 (XXI) の製造法と同様の方法によって化合物 (XXX) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] に変換することが出来る。

化合物 (XXX) は、化合物 (XXII) の製造法と同様の方法によって化合物 (XXXI) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] に変換することが出来る。

- 10 化合物 (XXXI) は、化合物 (XII) から化合物 (XIV) を製造する方法と同様の方法によって、Y がアルキレン鎖であるような化合物 (XXXII) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] に変換することが出来る。

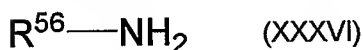


- 化合物 (XXVII) は、化合物 (XXI) の製造法と同様の方法によって化合物 (XXXIV) に変換することが出来る。
- 15

化合物 (XXXIV) [式中の各記号は前記と同意義を示す] は、化合物 (XII) の製造法と同様の方法によって化合物 (XXXV) [式中の各記号は前

記と同意義を示す]に変換することが出来る。

化合物 (XXXV) と式 (XXXVI)

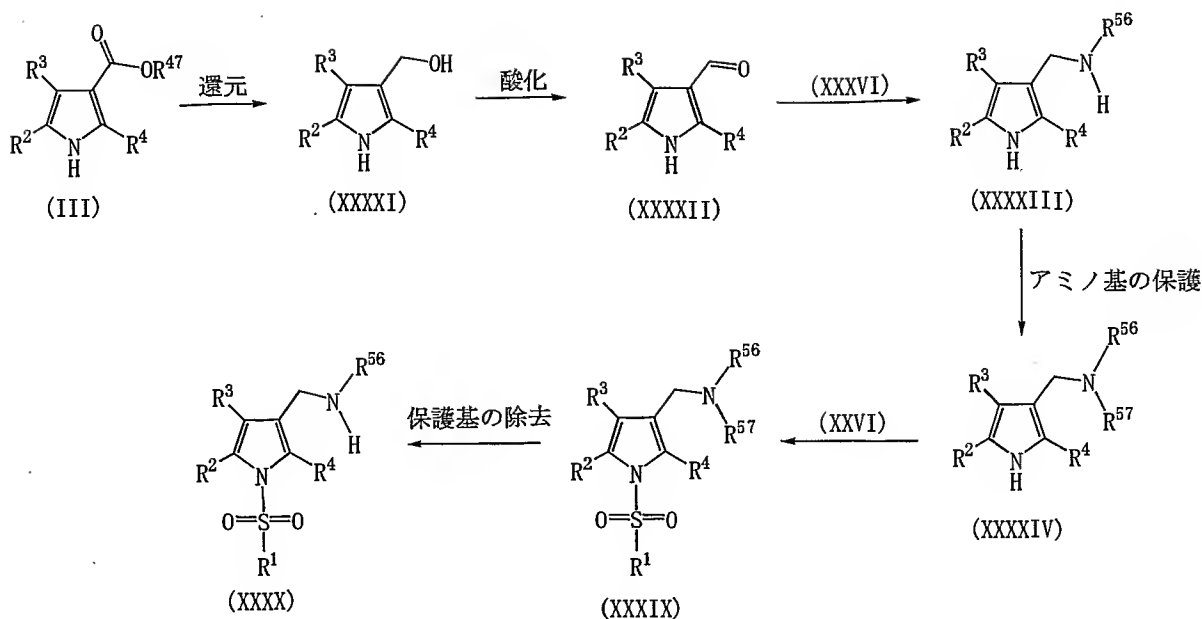


[式中、 R^{56} は置換されていてもよい炭化水素基] で表される化合物とを、化合物 (XXII) から化合物 (II) を製造する方法と同様の方法で反応させることによって、化合物 (XXXVII) [式中の各記号は前記と同意義を示す] を製造することが出来る。

R^{56} における「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^{40} における「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる

10 化合物 (XXXVII) は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience 社、1999 年刊、「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著)、494 頁～653 頁に記載の方法などに準じてアミノ基を保護して化合物 (XXXVIII) [式中、 R^{57} はアミノ基の保護基 (例、tert-ブチルカーバメート基 [BOC 基]、ベンジルカーバメート基 (Cbz 基) など) を示し、その他の記号は前記と同意義を示す] に変換した後、化合物 (XXIX) の製造法と同様の方法によって化合物 (XXXIX) [式中の各記号は前記と同意義を示す] に変換することが出来る。

20 化合物 (XXXIX) は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience 社、1999 年刊、「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著)、494 頁～653 頁に記載の方法などに準じてアミノ基の保護基を除去することによって、化合物
25 (XXXX) [式中の各記号は前記と同意義を示す] に変換することが出来る。



化合物 (I I I) は、化合物 (X X I) の製造法と同様の方法によって化合物 (X X X X I) [式中の各記号は前記と同意義を示す] に変換することが出来る。

化合物 (X X X X I) は、化合物 (X X I I) の製造法と同様の方法によって
 5 化合物 (X X X X I I) [式中の各記号は前記と同意義を示す] に変換することが出来る。

化合物 (X X X X I I) は、化合物 (X X X V I I) の製造法と同様の方法によって化合物 (X X X X I I I) [式中の各記号は前記と同意義を示す] に変換することが出来る。

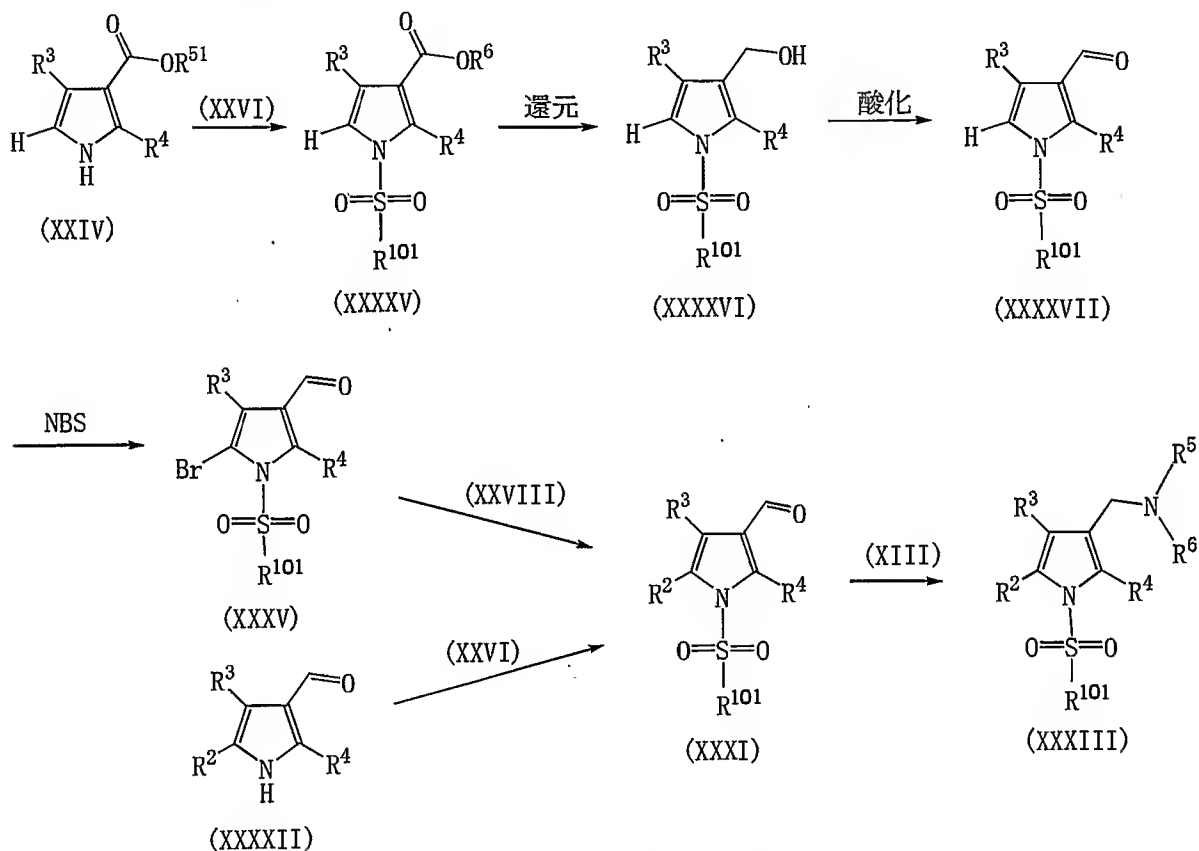
10 化合物 (X X X X I I I) は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社、1999年刊、「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)、494頁～653頁に記載の方法などに準じてアミノ基を保護して化合物 (X X X X I V) [式中の各記号は前記と同意義を示す] に変換した後、化合物 (X X V I I) の製造
 15 法と同様の方法によって化合物 (X X X I X) [式中の各記号は前記と同意義を示す] に変換することが出来る。

化合物 (X X X I X) は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Inter

science社、1999年刊、「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodor a W. Greene, Peter G. M. Wuts著)、494頁～653頁に記載の方法などに準じてアミノ基の保護基を除去することによって、化合物

5 (XXX) [式中の各記号は前記と同意義を示す]に変換することが出来る。

また、化合物(XXXV)、(XXXI)および(XXXIII)は、以下の方法によっても製造することができる。



化合物(XXIV) [式中の各記号は前記と同意義を示す。]は、化合物(X
10 XVI)の製造法と同様の方法によって化合物(XXXV) [式中の各記号
は前記と同意義を示す。]に変換することができる。

化合物(XXXV) [式中の各記号は前記と同意義を示す。]は、化合物
(XXI)の製造法と同様の方法によって化合物(XXXVI) [式中の各記
号は前記と同意義を示す。]に変換することができる。

15 化合物(XXXVI) [式中の各記号は前記と同意義を示す。]は、化合物

(X X I I) の製造法と同様の方法によって化合物 (X X X X V I I) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] に変換することができる。

化合物 (X X X X V I I) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] は、化合物 (X X V) の製造法と同様の方法によって化合物 (X X X V) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] に変換することができる。

化合物 (X X X V) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] は、化合物 (X X I X) の製造法と同様の方法によって化合物 (X X X I) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] に変換することができる。

化合物 (X X X X I I) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] は、化合物 (X X V I I) の製造法と同様の方法によって化合物 (X X X I) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] に変換することができる。

化合物 (X X X I) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] は、前記の方法によって化合物 (X X X I I I) [式中の各記号は前記と同意義を示す。] に変換することができる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience 社、1999 年刊、「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著) に記載の方法などに準じて行えばよい。

化合物 (I) は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、液性変換、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離、精製することができる。

化合物 (I) が遊離化合物として得られた場合には、自体公知の方法あるいは

それに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

化合物（I）（あるいは化合物（I I））は、プロドラッグとして用いてもよい。化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。

化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ト-ブチル化された化合物等）；化合物（I）のヒドロキシル基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（I）のヒドロキシル基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店、1990年刊、「医薬品の開発」第7巻、分子設計、163頁から198頁に記載されているような生理的

条件で化合物（I）に変化するものであってもよい。

化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（I）に包含される。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割
5 された光学異性体も化合物（I）に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）によりそれぞれを単品として得ることができる。

化合物（I）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（I）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、
10 結晶化することによって製造することができる。

化合物（I）は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物（I）に包含される。

同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識された化合物も、化合物（I）に包含される。

15 本発明の化合物（I）あるいは化合物（II）またはそのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略記することがある）は、プロトンポンプ阻害作用を有し、効果的に胃酸の分泌を抑制する。また、毒性（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性など）が低く、さらに、水溶性が高く、安定性、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄など）、薬効発現の面でも
20 優れているので、医薬として有用である。

本発明化合物は、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等）において、消化性潰瘍（例、胃潰瘍、手術後ストレスによる胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍等）；胃炎；逆流性食道炎；食道炎を伴わない胃食道逆流症（Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease（Symptomatic GERD））；NUD（Non Ulcer
25 r Dyspepsia）；胃癌（インターロイキン-1の遺伝子多型によるイ

ンターロイキン- 1β の産生促進に伴う胃癌を含む) ; 胃MAL Tリンパ腫 ; ズリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群 ; 胃酸過多 (例、手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍) ; 消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎または侵襲ストレス (手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス) 等による上部消化管出血等の治療および予防、麻酔前投与、ヘリコバクター・ピロリ除菌等に有用である。

ここで、上記逆流性食道炎および食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD)) を合わせて単にGERDと称する場合がある。

本発明の医薬組成物中の、本発明化合物の含有量は、組成物全体の約0.01ないし100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えば、抗潰瘍剤として、成人 (60kg) に対し経口的に投与する場合、有効成分として約0.5~約1500mg/日、好ましくは約5~約150mg/日である。本発明化合物は、1日1回または2~3回に分けて投与してもよい。

本発明化合物は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば、錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む) 、散剤、顆粒剤、カプセル剤 (ソフトカプセルを含む) 、口腔内崩壊錠、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤等の製剤として、経口的または非経口的 (例、局所、直腸、静脈投与等) に安全に投与することができる。とりわけ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等として経口剤として好適に投与される。

本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機

塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

該「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、でんぷん、
5 コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等が挙げられる。

該「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が挙げられる。

該「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ
プロピルメチルセルロース、結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、
10 アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
等が挙げられる。

該「崩壊剤」としては、（１）クロスポビドン、（２）クロスカルメロースナ
トリウム（FMC-旭化成）、カルメロースカルシウム（五徳薬品）等のスーパ
ー崩壊剤と称される崩壊剤、（３）カルボキシメチルスターチナトリウム（例、
15 松谷化学（株）製）、（４）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例、信越
化学（株）製）、（５）コーンスターチ等が挙げられる。該「クロスポビドン」
としては、ポリビニルポリピロリドン（PVPP）、１-ビニル-２-ピロリジ
ノンホモポリマーと称されているものも含め、１-エテニル-２-ピロリジノン
ホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよく、
20 具体例としては、コリドンCL（BASF社製）、ポリプラスドンXL（ISP
社製）、ポリプラスドンXL-10（ISP社製）、ポリプラスドンINF-1
0（ISP社製）等である。

該「水溶性高分子」としては、例えば、エタノール可溶性水溶性高分子〔例え
ば、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと記載することがある）等の
25 セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等〕、エタノール不溶性水溶性高分子
〔例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCと記載するこ
とがある）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセ

ルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガム等] 等が挙げられる。

該「塩基性無機塩」としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくはマグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ましくはマグネシウムの塩基性無機塩である。該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等が挙げられる。該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ および水酸化アルミナ・マグネシウム、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。

該「溶剤」としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

該「溶解補助剤」としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

該「懸濁化剤」としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエ

チルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

該「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

- 5 該「緩衝剤」としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

該「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

- 該「防腐剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。
- 10

該「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

該「着色剤」としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号等の食用色素；食用レーキ色素、ベンガラ等が挙げられる。

- 15 該「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチンナトリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。

該「酸味剤」としては、例えば、クエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられる。

該「発泡剤」としては、例えば、重曹等が挙げられる。

- 20 該「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えば、レモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリー等が挙げられる。

本発明化合物は、自体公知の方法に従い、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等の担体を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより、経口投与製剤とすることができる。腸溶性製剤とする場合、腸溶層と薬剤含有層との間に両層の分離を目的として、自体公知の方法により中間層を設けることもできる。

25

本発明化合物を、例えば、口腔内崩壊錠とする場合、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核を、本発明化合物および必要により塩基性無機塩で被覆し、さらに水溶性高分子含有被覆層で被覆して組成物を得、得られた組成物をポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、次にクエン酸トリエチル含有腸溶性被覆層で被覆し、さらにポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、最後にマンニトールで被覆して細粒を得、得られた細粒と添加剤とを混合し、成形する方法によって製造することができる。

上記「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート (CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット (Eudragit) L30D-55 (商品名; レーム社製)、コリコートMAE30DP (商品名; BASF社製)、ポリキッドPA30 (商品名; 三洋化成社製) 等〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラック等の水系腸溶性高分子基剤; メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギットNE30D (商品名)、オイドラギットRL30D (商品名)、オイドラギットRS30D (商品名) 等〕等の徐放性基剤; 水溶性高分子; クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油等の可塑剤等の一種または二種以上を混合したもの等からなる層が挙げられる。

上記「添加剤」としては、例えば、水溶性糖アルコール (例、ソルビトール、マンニトールおよびマルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトール等)、結晶セルロース (例、セオラスKG 801、アビセルPH 101、アビセルPH 102、アビセルPH 301、アビセルPH 302、アビセルRC-591 (結晶セルロース・カルメロースナトリウム) 等)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (例、LH-22、LH-32、LH-23、LH-33 (信越化学(株)) およびこれらの混合物等) 等が挙げられ、さらに結合剤、酸味料、発泡剤、甘味剤、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤等も用いられる。

本発明化合物は、さらに他の 1 ないし 3 種の活性成分と併用してもよい。

該「他の活性成分」としては、例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物、ビスマス塩、キノロン系化合物等が挙げられる。

該「抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質」としては、例えば、ペニシリン系抗
5 生物質（例、アモキシシリン、ベンジルペニシリン、ピペラシリン、メシリナム
等）、セフェム系抗生物質（例、セフィキシム、セファクロル等）、マクロライ
ド系抗生物質（例、エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、テトラサイク
リン系抗生物質（例、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ストレプトマイシン
等）、アミノグリコシド系抗生物質（例、ゲンタマイシン、アミカシン等）、イ
10 ミペネム等が挙げられる。中でも、ペニシリン系抗生物質、マクロライド系抗生
物質等が好ましい。

該「イミダゾール系化合物」としては、例えば、メトロニダゾール、ミコナゾ
ール等が挙げられる。

該「ビスマス塩」としては、例えば、ビスマス酢酸塩、ビスマスクエン酸塩等
15 が挙げられる。

該「キノロン系化合物」としては、例えば、オフロキサシン、シプロキサシン
等が挙げられる。

とりわけ、ヘリコバクター・ピロリ除菌のためには、本発明の化合物（I）ま
たはその塩と、ペニシリン系抗生物質（例、アモキシシリン等）およびエリスロ
20 マイシン系抗生物質（例、クラリスロマイシン等）とが好ましく用いられる。ヘ
リコバクター・ピロリ除菌を目的として、本発明の化合物を用いる場合、本発明
の化合物自体ヘリコバクター・ピロリ菌に対する抗菌活性を有するが、他の活性
成分と併用する場合には本発明の化合物自体による抗菌活性に加えて、胃内 pH
の調節作用等によって他の抗生物質の抗菌作用を増強でき、併用する抗生物質の
25 作用に基づく除菌効果の補助的な作用も演じる。

該「他の活性成分」と本発明の化合物（I）またはその塩とを自体公知の方法
に従って混合し、ひとつの医薬組成物（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル

剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等）中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時にまたは時間差を置いて投与してもよい。

（実施例）

- 5 以下に参考例、実施例および試験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

以下の参考例、実施例中の「室温」は、通常約10℃ないし約35℃を示すが、特に厳密に限定されるものではない。液体の混合比は体積比を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率はmol/mol%を示す。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、MERCK社製シリカゲル60（0.063-0.200mm）あるいは富士シリシア化学（株）Chromatorex（商品名）NH（塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーと記載）を用いて実施した。¹H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用い、Varian Gemini-200（200MHz）型、Mercury-300（300MHz）型スペクトルメーター、Bruker AVANCE AV300（300MHz）型スペクトルメーターおよびJNM-AL400型（400MHz）核磁気共鳴装置（JEOL DATUM（日本電子データム（株）））を用いて測定した。測定結果の表記には以下の略号を使用する。

s：シングレット（singlet）、d：ダブルット（doublet）、dd：ダブルダブルット（double doublet）、ddd：ダブルダブルダブルット（double double doublet）、t：トリプレット（triplet）、dt：ダブルトリプレット（double triplet）、q：カルテット（quartet）、m：マルチプレット（multiplet）、br：ブロード（broad）、brs：ブロードシングレット（broad singlet）、brd：ブロードダブルット（broad doublet）、brt：ブロードトリプレット（broad triplet）、J：カップリング定数（coupling constant）、Hz：

ヘルツ (H e r t z) 。

(参考例 1)

2-シアノー-4-オキソ-4-フェニルブタン酸エチル

シアノ酢酸エチル (37 mL) に炭酸カリウム (13.82 g) を加え、40
 5 ~45℃で45分間攪拌した。臭化フェナシル (10.0 g) のアセトン溶液
 (100 mL) を30分間かけて滴下し、滴下終了後室温で18時間攪拌した。
 反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。
 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得
 られた油状物中に含まれる過剰のシアノ酢酸エチルを減圧下留去した後、シリカ
 10 ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=8:1→
 1:1) にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量10.41 g、
 収率90%) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.
 55 (1H, dd, J=16.0 Hz, 5.6 Hz), 3.80 (1H, dd,
 15 J=16.0 Hz, 7.0 Hz), 4.16 (1H, dd, J=7.0 Hz, 5.
 6 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.40-7.70 (3H,
 m), 7.90-8.00 (2H, m) 。

(参考例 2)

2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

20 2-シアノー-4-オキソ-4-フェニルブタン酸エチル (5.0 g) のテトラ
 ヒドロフラン溶液 (60 mL) に氷冷下塩化水素 (28 g) を吹き込み、室温で
 3時間攪拌した後、窒素を吹き込んで塩化水素を除去した。反応液を減圧濃縮し
 た後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢
 酸エチル=6:1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (収量4.
 25 24 g、収率79%) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J=6.8 Hz), 4.
 33 (2H, q, J=6.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=3.2 Hz),

7. 20-7. 60 (5H, m), 8. 79 (1H, br).

(参考例3)

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (8. 5 g) のエタノール溶液 (50 mL) に10%パラジウム炭素 (50%含水晶、0. 5 g) を加え、水素雰囲気下室温で24時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→1:1) にて精製し、表題化合物を無色固体として得た (収量4. 50 g、収率62%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 36 (3H, t, J=7. 2 Hz), 4. 31 (2H, q, J=7. 2 Hz), 6. 91 (1H, m), 7. 20-7. 70 (6H, m), 8. 77 (1H, br).

(参考例4)

1-[(4-メチルフェニル) スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

水素化ナトリウム (60%油性、408 mg) をヘキサンで洗浄した後、N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に加え、0℃に冷却した後、5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (2. 0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を加えた。0℃で30分間攪拌した後、塩化トシル (1. 94 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を加え、反応液を室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=6:1→1:1) にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た (収量2. 90 g、収率84%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 36 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 36 (3H, s), 4. 31 (2H, q, J=7. 2 Hz), 6. 52 (1H,

d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 7.05–7.40 (9H, m), 8.07 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$).

(参考例5)

{1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}メタノール

1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (2.85 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) を -78°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol / 1 トルエン溶液 (12.8 mL) を 30 分間かけて滴下し、 -78°C でさらに 1 時間攪拌した。反応液に 1 mol / 1 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 6 : 1 \rightarrow 1 : 1) にて精製し、表題化合物を茶色油状物として得た (収量 2.29 g、収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 6.19 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.15–7.40 (8H, m).

(参考例6)

1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

{1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}メタノール (1.50 g) のアセトニトリル溶液 (10 mL) にテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (150 mg)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (932 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (1.5 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルに懸濁し、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 6 : 1 \rightarrow

1 : 1) にて精製し、表題化合物を茶色油状物として得た (収量 1.23 g、収率 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.05–7.50 (9H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 9.87 (1H, s).

(参考例 7)

{1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メタノール

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (500 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を 0°C に冷却した後、水素化ナトリウム (60% 油性、139 mg) をヘキサンで洗浄後加えた。 0°C でさらに 30 分間攪拌した後、塩化 4-フルオロベンゼンスルホニル (542 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、 -78°C に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol / 1 トルエン溶液 (3.86 mL) を滴下し、 -78°C でさらに 1 時間攪拌した。反応液に 1 mol / 1 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 \rightarrow 1 : 1) にて精製し、表題化合物を茶色油状物として得た (収量 410 mg、収率 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.57 (2H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 6.21 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.97 (2H, t, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.15–7.45 (8H, m).

(参考例 8)

1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

{1-[(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メタノール (405 mg)、テトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (42 mg)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (247 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (1.0 g) を用いて参考例 6 と
 5 同様の操作を行い、表題化合物を茶色油状物として得た (収量 321 mg、収率 80%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.57 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.98 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.10-7.45 (7H, m), 8.10 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.89 (1H, s)。

10 (参考例 9)

[1-(メチルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メタノール

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (500 mg) の *N*,
N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を 0℃ に冷却した後、水素化ナトリウム
 15 ム (60% 油性、140 mg) をヘキサンで洗浄後加えた。室温で 30 分間攪拌
 した後、0℃ に冷却し、塩化メシル (0.269 mL) を加えた。反応液を室温
 で 2 時間攪拌した後、1 mol/1 塩酸 (5 mL) を加え、飽和重曹水で中和し
 した後、減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和
 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカ
 20 ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=6:1 →
 1:1) にて精製した。得られた無色固体をテトラヒドロフラン (10 mL) に
 溶解し、-78℃ に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol
 /1 トルエン溶液 (3.5 mL) を滴下し、-78℃ でさらに 1 時間攪拌した。
 反応液に 1 mol/1 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液
 25 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:
 1 → 1:1) にて精製し、表題化合物を無色固体として得た (収量 230 mg、

収率39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.20–7.60 (6H, m)。

5 (参考例10)

1 – (メチルスルホニル) – 5 – フェニル – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド

[1 – (メチルスルホニル) – 5 – フェニル – 1H – ピロール – 3 – イル] メ
タノール (220mg)、テトラ – n – プロピルアンモニウム ペルルテナート
10 (31mg)、N – メチルモルホリン N – オキシド (177mg) およびモレ
キュラーシーブス4A粉末 (500mg) を用いて参考例6と同様の操作を行い、
表題化合物を茶色油状物として得た (収量165mg、収率76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (3H, s), 6.30 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.20–7.60 (6H, m), 9.98 (1H, s)。

15 (参考例11)

1 – [(4 – メトキシフェニル) スルホニル] – 5 – フェニル – 1H – ピロール
– 3 – カルボン酸エチル

5 – フェニル – 1H – ピロール – 3 – カルボン酸エチル (250mg)、水素
化ナトリウム (60%油性、60mg) および塩化4 – メトキシベンゼンスルホ
20 ニル (264mg) を用いて参考例4と同様の操作を行い、表題化合物を無色油
状物として得た (収量433mg、収率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.
82 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.51 (1H,
d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.15–7.
25 40 (7H, m), 8.07 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)。

(参考例12)

1 – [(4 – メトキシフェニル) スルホニル] – 5 – フェニル – 1H – ピロール

— 3 — カルバルデヒド

1 — [(4 — メトキシフェニル) スルホニル] — 5 — フェニル — 1 H — ピロー
 ル — 3 — カルボン酸エチル (4 3 0 m g) をテトラヒドロフラン (1 0 m L) に
 溶解し、 -78°C に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 . 5 m o l
 5 / 1 トルエン溶液 (3 . 3 6 m L) を滴下し、 -78°C でさらに 1 時間攪拌した。
 反応液に 1 m o l / 1 塩酸 (2 0 m L) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液
 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を
 アセトニトリル (1 0 m L) に溶解し、テトラ — n — プロピルアンモニウム ペ
 ルルテナート (3 9 m g) 、 N — メチルモルホリン N — オキシド (2 2 7 m
 10 g) およびモレキュラーシーブス 4 A 粉末 (5 0 0 m g) を加え、室温で 3 0 分
 間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルに懸濁し、セライトでろ
 過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展
 開溶媒 : ヘキサン — 酢酸エチル = 9 : 1 \rightarrow 1 : 1) にて精製し、表題化合物を褐
 色油状物として得た (収量 2 4 9 m g 、収率 6 5 %) 。

15 ^1H — NMR (CDCl_3) δ : 3 . 8 2 (3 H , s) , 6 . 5 5 (1 H , d ,
 $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) , 6 . 7 4 (2 H , d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 1 5 — 7 . 4
 5 (7 H , m) , 8 . 1 0 (1 H , d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) , 9 . 8 7 (1 H ,
 s) .

(参考例 1 3)

20 2 — アセチル — 4 — オキソ — 4 — フェニルブタン酸エチル

3 — オキソブタン酸エチル (6 . 3 7 m L) の N , N — ジメチルホルムアミド
 溶液 (2 0 m L) を 0°C に冷却し、水素化ナトリウム (6 0 % 油性、2 . 4 g)
 をヘキサンで洗浄後加えた。反応液を室温で 3 0 分間攪拌した後、 0°C に冷却し、
 臭化フェナシル (1 0 . 0 g) の N , N — ジメチルホルムアミド溶液 (1 0 m
 25 L) を滴下した。反応液を室温で 3 0 分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に
 水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト
 リウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得

た (収量 11.52 g、収率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.35 (3H, m), 2.45 (3H, s), 3.40–3.80 (2H, m), 3.90–4.10 (1H, m), 4.15–4.30 (2H, m), 7.40–7.60 (3H, m), 7.90–8.00 (2H, m).

(参考例 14)

2-メチルー5-フェニルー1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-アセチルー4-オキソ-4-フェニルブタン酸エチル (3.0 g) と酢酸アンモニウム (1.39 g) を酢酸 (20 mL) に加え、80℃で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→1:1) にて精製し、表題化合物を褐色固体として得た (収量 1.25 g、収率 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.59 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.20–7.50 (5H, m), 8.40 (1H, br).

(参考例 15)

1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-メチルー5-フェニルー1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-メチルー5-フェニルー1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (500 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、175 mg) および塩化4-フルオロベンゼンスルホニル (848 mg) を用いて参考例 4 と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量 270 mg、収率 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 2.89 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.48 (1H, s), 7.05 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.20–7.50 (7H, m).

(参考例 16)

1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-フェニル-1
H-ピロール-3-カルバルデヒド

- 1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-フェニル-
1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (380 mg) をテトラヒドロフラン
5 (15 mL) に溶解し、 -78°C に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム
の 1.5 mol / 1 トルエン溶液 (1.96 mL) を滴下し、 -78°C でさらに
1 時間攪拌した。反応液に 1 mol / 1 塩酸 (20 mL) を加え、室温で 15 分
間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
10 イー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 \rightarrow 2 : 1) にて精製した。得ら
れた茶色油状物をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、 0°C に冷却した後、テト
ラー n -プロピルアンモニウム ペルルテナート (34 mg)、 N -メチルモル
ホリン N -オキシド (172 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (5
00 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸
15 エチルに懸濁し、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 \rightarrow 2 :
1) にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た (収量 210 mg、収率 6
2%)。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (3H, s), 6.48 (1H, s),
20 7.05 (2H, t, $J=9.4\text{ Hz}$), 7.15-7.45 (7H, m), 1
0.01 (1H, s)。

(参考例 17)

5-(4-フルオロフェニル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-
1H-ピロール-3-カルバルデヒド

- 25 臭化フェナシルの代わりに臭化 4-フルオロフェナシルを用いて参考例 1 と同
様の操作を行い、2-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブタ
ン酸エチルを合成し、続いて、参考例 2、3、4、5 および 6 と同様の操作を行

うことで、表題化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.00 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.09–7.27 (6H, m), 8.10 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.87 (1H, s).

(参考例18)

5- (3-メチルフェニル) -1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

臭化フェナシルの代わりに臭化3-メチルフェナシルを用いて参考例1と同様の操作を行い、2-シアノ-4- (3-メチルフェニル) -4-オキソブタン酸エチルを合成し、続いて、参考例2、3、4、5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を薄茶色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.85 (1H, s), 6.95–7.00 (1H, m), 7.10–7.22 (6H, m), 8.08 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.86 (1H, s).

(参考例19)

5- (3-フルオロフェニル) -1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

臭化フェナシルの代わりに臭化3-フルオロフェナシルを用いて参考例1と同様の操作を行い、2-シアノ-4- (3-フルオロフェニル) -4-オキソブタン酸エチルを合成し、続いて、参考例2、3、4、5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を薄茶色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.39 (3H, s), 6.57 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.79–6.85 (1H, m), 6.98–7.34 (7H, m), 8.11 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.88 (1H, s).

(参考例20)

1-[(2-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

塩化トシルの代わりに塩化2-メチルベンゼンスルホニルを用いて参考例4と同様の操作を行い、1-[(2-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成し、続いて、参考例5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.25 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.88-6.92 (1H, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.13-7.18 (4H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 9.91 (1H, s).

(参考例21)

5-フェニル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

塩化トシルの代わりに塩化4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルを用いて参考例4と同様の操作を行い、5-フェニル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成し、続いて、参考例5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.60 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.13-7.16 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.41-7.45 (3H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 9.90 (1H, s).

(参考例22)

1-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

塩化トシルの代わりに塩化4-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニルを用

いて参考例 4 と同様の操作を行い、1-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成し、続いて、参考例 5 および 6 と同様の操作を行うことで、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.24 (3H, s), 6.53–6.59 (2H, m), 6.88 (1H, dd, $J=9.2\text{ Hz}$, 2.6 Hz), 7.03–7.05 (2H, m), 7.16–7.21 (3H, m), 7.27–7.33 (1H, m), 8.20–8.22 (1H, m), 9.91–9.92 (1H, m).

10 (参考例 23)

2-シアノ-4-(2-メチルフェニル)-4-オキソブタン酸エチル

- 2'-メチルアセトフェノン (13.42 g) をジエチルエーテル (100 mL) に溶解し、反応温度が 25°C を越えないように臭素 (16.0 g) を滴下した。滴下後、30 分室温で攪拌し、反応液に水を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、粗 1-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)エタノン (21.3 g) を油状物として得た。シアノ酢酸エチル (79.20 g) に炭酸カリウム (27.64 g) を加え、 $43\sim 45^\circ\text{C}$ で 45 分間攪拌した。粗 1-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)エタノン (21.3 g) のアセトン溶液 (150 mL) を 30 分間かけて滴下し、滴下終了後室温で 16 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた油状物中に含まれる過剰のシアノ酢酸エチルを減圧下に留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 10 : 1 \rightarrow 8 : 1) にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 46.44 g、収率約 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 2.

5 3 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=5.2, 18.7$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J=7.1, 17.9$ Hz), 4.11–4.20 (1H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.9$ Hz), 7.25–7.34 (2H, m), 7.41–7.49 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.7$ Hz).

(参考例 24)

2-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブタン酸エチル

4'-メトキシアセトフェノン (15.0 g) をクロロホルム (70 mL) 及びジエチルエーテル (50 mL) に溶解し、反応温度が 25℃を越えないように臭素 (16.0 g) のクロロホルム (20 mL) 溶液を滴下した。滴下後、2時間室温で攪拌し、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗 1-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル) エタノン (収量 22.05 g) を結晶として得た。シアノ酢酸エチル (79.20 g) に炭酸カリウム (27.65 g) を加え、45℃で1時間攪拌した。粗 1-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル) エタノン (22.0 g) のアセトン溶液 (100 mL) を20分間かけて滴下し、滴下終了後室温で18時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物中に含まれる過剰のシアノ酢酸エチルを減圧下に留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→3:1) にて精製し、表題化合物を油状物として得た (収量 30.25 g、収率約 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.45–3.56 (1H, m), 3.68–3.79 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.08–4.20 (1H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.9$ Hz).

(参考例 25)

2-シアノ-4-オキソ-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ブタン酸エチル

2'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン(10.0 g)をクロロホルム
 (30 mL)及びジエチルエーテル(30 mL)に溶解し、反応温度が25℃を
 越えないように臭素(8.50 g)のクロロホルム(20 mL)溶液を滴下した。
 滴下後、1時間室温で攪拌し、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。抽
 出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗1-
 ブロモ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)エタノンを得た。シアノ酢
 酸エチル(44.44 g)に炭酸カリウム(13.82 g)を加え、45℃で1
 時間攪拌した。粗1-ブロモ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)エタノ
 ンのアセトン溶液(100 mL)を滴下し、滴下終了後同温度で1時間、室温で
 終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エ
 チルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 減圧濃縮した。得られた油状物中に含まれる過剰のシアノ酢酸エチルを減圧下に
 留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサーン-酢酸
 エチル=9:1→7:1)にて精製し、表題化合物を油状物として得た(収量1
 0.43 g、2'-(トリフルオロメチル)アセトフェノンから収率66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.
 34-3.46 (1H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 4.08-4.
 22 (1H, m), 4.32 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.57-7.8
 0 (4H, m)。

(参考例 26)

5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブタン酸エチルを用
 いて参考例2および3と同様の操作を行うことで、表題化合物を無色結晶として
 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.38–7.46 (3H, m), 8.60 (1H, br s).

5 (参考例27)

5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-シアノ-4-オキソ-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ブタン酸エチルを用いて参考例2および3と同様の操作を行うことで、表題化合物を無色

10 結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.42–7.61 (5H, m), 8.69 (1H, br).

(参考例28)

15 5-(4-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

臭化フェナシルの代わりに臭化4-フルオロフェナシルを用いて参考例1と同様の操作を行い、2-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブタン酸エチルを合成し、続いて参考例2および3と同様の操作を行い、5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成した。水素化ナトリウム(60%油性、0.32 g)を氷冷下5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル(1.56 g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20 mL)に加えた。同温度で15分間攪拌した後、塩化ベンゼンスルホニル(1.41 g)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に
20 水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1→7:2)にて精製し、表

題化合物を結晶として得た (収量 1.70 g、収率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 6.98 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.12 (2H, dd, $J=5.5\text{ Hz}$, 8.7 Hz), 7.33–7.35 (4H, m), 7.50–7.60 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$).

(参考例 29)

5-(4-フルオロフェニル)-1-[(4-フルオロフェニル) スルホニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

10 臭化フェナシルの代わりに臭化 4-フルオロフェナシルを用いて参考例 1 と同様の操作を行い、2-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブタン酸エチルを合成し、続いて参考例 2 および 3 と同様の操作を行い、5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成した。水素化ナトリウム (60%油性、0.58 g) を氷冷下 5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (2.85 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に加えた。同温度で 15 分間攪拌した後、塩化 4-フルオロベンゼンスルホニル (2.92 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) にて精製し、表題化合物を結晶として得た (収量 4.66 g、収率 97%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 6.96–7.06 (4H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.36–7.45 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$).

(参考例 30)

5-(4-フルオロフェニル)-1-{ [4-(トリフルオロメチル) フェニル]

ル] スルホニル} - 1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

臭化フェナシルの代わりに臭化4-フルオロフェナシルを用いて参考例1と同様の操作を行い、2-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブタン酸エチルを合成し、続いて参考例2および3と同様の操作を行い、5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成した。水素化ナトリウム(60%油性、0.28g)を氷冷下5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル(1.49g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20mL)に加えた。同温度で15分間攪拌した後、塩化4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル(1.85g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサノ-酢酸エチル=7:2)にて精製し、表題化合物を結晶として得た(収率1.80g、収量64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.01 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11-7.18 (2H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$).

(参考例31)

5-(4-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-(4-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを用いて参考例5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.55 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 6.98 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.08-7.18 (2H, m), 7.33-7.40 (4H, m), 7.51-7.63 (1H, m), 8.12 (1H,

d, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 9.88 (1H, s).

(参考例 3 2)

5- (2-メチルフェニル) -1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1
H-ピロール-3-カルバルデヒド

- 5 2-シアノ-4- (2-メチルフェニル) -4-オキソブタン酸エチルを用いて参考例 2 と同様の操作を行い、2-クロロ-5- (2-メチルフェニル) -1
H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成し、続いて参考例 3、4、5 および
6 と同様の操作を行うことで、表題化合物を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (3H, s), 2.41 (3H, s),
10 6.50 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 7.07-7.
35 (7H, m), 8.12 (1H, s), 9.89 (1H, s).

(参考例 3 3)

1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5- (4-メトキシフェニル)
-1 H-ピロール-3-カルバルデヒド

- 15 5- (4-メトキシフェニル) -1 H-ピロール-3-カルボン酸エチルと塩
化 4-フルオロベンゼンスルホニルを用いて参考例 4 と同様の操作を行い、1-
[(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5- (4-メトキシフェニル) -1
H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成し、続いて参考例 5 および 6 と同様の
操作を行うことで、表題化合物を油状物として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.52 (1H, d,
 $J = 1.9 \text{ Hz}$), 6.84 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.01 (2H,
t, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.34 (2
H, dd, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 4.9 Hz), 8.08 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$),
9.87 (1H, s).

25 (参考例 3 4)

5- (4-フルオロフェニル) -1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル]
-1 H-ピロール-3-カルバルデヒド

5- (4-フルオロフェニル) -1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを用いて参考例5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.57 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.97-7.08 (4H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.88 (1H, s).

(参考例35)

5- (4-フルオロフェニル) -1- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5- (4-フルオロフェニル) -1- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを用いて参考例5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.59 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.02 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.11-7.17 (2H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 9.89 (1H, s).

(参考例36)

1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5- (2-トリフルオロメチルフェニル) -1H-ピロール-3-カルボン酸エチルと塩化4-フルオロベンゼンスルホニルを用いて参考例4と同様の操作を行い、1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成し、続いて参考例5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.65 (1H, s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.33-7.46 (3H, m), 7.57-7.67 (3H,

m), 8.13 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 9.89 (1H, s).

(参考例37)

1-[(4-メチルフェニル) スルホニル] -5-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

- 5 2-シアノ-4-オキシ-4-(2-トリフルオロメチルフェニル) ブタン酸エチルを用いて参考例2と同様の操作を行い、2-クロロ-5-(2-トリフルオロメチルフェニル) -1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを合成し、続いて参考例3、4、5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を結晶として得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 6.63 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 8.12 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 9.88 (1H, s).

(参考例38)

- 15 2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

- 2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルと塩化ベンゼンスルホニルを用いて参考例4と同様の操作を行い、2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル) -1H-ピロール-3-カルボン酸エチルを
20 合成し、続いて参考例5および6と同様の操作を行うことで、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.18-7.23 (2H, m), 7.48-7.61 (1H, m), 10.00 (1H, s).

- 25 (参考例39)

1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (15.0 g) とアクリル酸メチ

ル (6.92 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (250 mL) をカリウム
 tert-ブトキシドのテトラヒドロフラン懸濁液 (100 mL) に30分間か
 けて滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、シリカゲルを詰めたグラスフィル
 ター (直径8センチメートル、高さ4センチメートル) でろ過し、ろ液を減圧濃
 縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-
 酢酸エチル = 9 : 1 → 2 : 1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た
 (収量4.69 g、収率49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 6.15 (1H, m),
 6.75 (1H, m), 7.43 (1H, m), 8.50 (1H, brs)。

(参考例40)

5-ブロモ-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (4.48 g) のテトラヒドロフラン
 溶液 (70 mL) を -78°C に冷却し、N-ブロモコハク酸イミド (6.30
 g) を加えた後、ピリジン (5滴) を加えて、冷凍庫 (-20°C) 中3日間放置
 した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽
 出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留
 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル =
 9 : 1 → 1 : 1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (収量3.5
 9 g、収率49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 6.58 (1H, m),
 7.36 (1H, m), 8.60 (1H, brs)。

(参考例41)

5-ブロモ-1-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-
 3-カルボン酸メチル

水素化ナトリウム (60%油性、681 mg) をヘキサンで洗浄した後、N,
 N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に加え、 -78°C に冷却した後、5-ブ
 ロモ-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (2.90 g) のN, N-ジメチ

ルホルムアミド溶液 (10 mL) を 15 分間かけて滴下した。反応液を 0℃で 30 分間、25℃で 30 分間攪拌した後、再び -78℃に冷却し、塩化 4-メトキシベンゼンスルホン (3.23 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を滴下し、反応液を 0℃で 15 分間、25℃で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 → 1 : 1) にて精製し、表題化合物を無色固体として得た (収量 3.02 g、収率 57%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.92 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

(参考例 42)

5-ブロモ-1-[(4-メトキシフェニル)スルホン]-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-ブロモ-1-[(4-メトキシフェニル)スルホン]-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (3.00 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) を -78℃に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol / 1 トルエン溶液 (11.0 mL) を 15 分間かけて滴下し、-78℃でさらに 1 時間攪拌した。水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol / 1 トルエン溶液 (5.0 mL) を追加し、-78℃で 15 分間、25℃で 2 時間攪拌した。反応液に 1 mol / 1 塩酸 (40 mL) を加え、25℃で 15 分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のアセトニトリル溶液 (30 mL) を 0℃に冷却し、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート (281 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド (1.41 g) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末

(1.5 g) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルに懸濁し、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→1:1）にて精製し、表題化合物を茶色油状物として得た（収量2.07 g、収率75%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 9.75 (1H, s)。

10 (参考例43)

({5-ブロモ-1-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸tert-ブチル

5-ブロモ-1-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (3.0 g) のメタノール溶液 (90 mL) に塩化メチルアンモニウム (5.88 g) を加え、室温で15分間攪拌した後シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (1.64 g) を加え、室温でさらに2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。ろ液に二炭酸ジ-tert-ブチル (2.28 g) を加えて減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (1.10 g) と水 (10 mL) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→1:1）にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（収量2.25 g、収率56%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.9

7 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.33 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

(参考例44)

4-(アジドメチル)-1-[(4-メチルフェニル) スルホニル] -2-フェ
5 ニル-1H-ピロール

1-[(4-メチルフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール
-3-カルボン酸エチル (500mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10mL)
を -78°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの $1.5\text{ mol}/1$
トルエン溶液 (2.70mL) を滴下し、 25°C で30分間攪拌した。反応液に
10 $1\text{ mol}/1$ 塩酸 (6mL) を加え、 25°C で15分間攪拌した後、酢酸エチル
で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧
濃縮した。残留物のジクロロメタン溶液 (2mL) を2,3-ジクロロ-5,6-
ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (612mg)、トリフェニルホスフィン
(532mg) およびテトラ- n -ブチルアンモニウムアジド (768mg) の
15 テトラヒドロフラン溶液 (5mL) に加え、 25°C で1時間攪拌した。反応液を
減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサ
ン-酢酸エチル=9:1 \rightarrow 1:1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として
得た (収量233mg、収率49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 4.48 (2H, s),
20 6.19 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
7.15-7.40 (8H, m)。

(参考例45)

4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (8.55g)、クロトン酸エチ
25 ル (5.0g) およびカリウム *tert*-ブトキシド (5.90g) を用いて、
参考例39と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色固体として得た (収量4.
77g、収率71%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J=6.8 Hz); 2.29 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=6.8 Hz), 6.53 (1H, m), 7.38 (1H, m), 8.30 (1H, brs).

(参考例46)

5 5-ブロモ-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (4.50 g) とN-ブロモコハク酸イミド (5.2 g) を用いて、参考例40と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄固体として得た (収量5.20 g、収率76%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.23 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.30 (1H, brs).

(参考例47)

5-ブロモ-4-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

15 水素化ナトリウム (60%油性、620 mg)、5-ブロモ-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (3.0 g) および塩化トシル (2.95 g) を用いて、参考例41と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄結晶として得た (収量4.27 g、収率86%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.15 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.34 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.84 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.09 (1H, s).

(参考例48)

25 4-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

5-ブロモ-4-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1.0 g)、フェニルボロン酸 (473 m

g)、炭酸ナトリウム (823 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (299 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) と蒸留水 (10 mL) の混合液に懸濁し、窒素雰囲気下、16 時間還流した。反応液をろ過し、ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
 5 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 → 1 : 1) にて精製し、表題化合物を淡茶色油状物として得た (収量 430 mg、収率 42%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.98 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.95–7.40 (9H, m), 8.06 (1H, s).

(参考例 49)

4-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (420 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を -78℃ に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol / 1 トルエン溶液 (2.1 mL) を滴下し、-78℃ でさらに 30 分間攪拌した。反応液に 1 mol / 1 塩酸 (10 mL) を加え、室温で攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のアセトニトリル溶液 (15 mL) を -78℃ に冷却し、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート (37 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド (185 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (1.0 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルに懸濁し、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 → 1 : 1) にて精製し、表題化合物を茶色油状物として得た (収量 320 mg、収率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.99–7.40 (9H, m), 8.04 (1H, s), 9.95 (1H, s).

(参考例50)

- 5 ({5-ブロモ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

5-ブロモ-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルと塩化トシルを用いて参考例41と同様の操作を行い、5-ブロモ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルを合成し、続いて参考例42

- 10 および43と同様の操作を行うことで、表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.78 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.23 (1H, s), 7.25–7.35 (3H, m), 7.80 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

(参考例51)

- 15 5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

水素化ナトリウム (60%油性、1.1 g) をヘキサンで洗浄した後、N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に加え、0℃に冷却した後、5-ブロモ-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (5.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を加えた。0℃で30分間攪拌した後、塩化ベンゼンスルホニル (3.3 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を加え、反応液を室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=5:1) にて精製し、表題化合物を無色固体として得た (収量8.5 g、収率99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.83 (3H, s), 6.68 (1H, d,

$J = 2.1 \text{ Hz}$), $7.55 - 7.60$ (2H, m), $7.67 - 7.72$ (1H, m), $7.96 - 7.99$ (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$).

(参考例 5 2)

5 [5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール

5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (7.1 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 mL) を -78°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol / 1 トルエン溶液 (42
10 mL) を 30 分間かけて滴下し、 -78°C でさらに 1 時間攪拌した。反応液に 1 mol / 1 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物を茶色油状物として得た (収量 7.1 g、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (1H, br s), 4.51 (2H, s), 6.33-6.34 (1H, m), 7.44-7.45 (1H, m), 7.
15 51-7.57 (2H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.93-7.97 (2H, m).

(参考例 5 3)

5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒ
20 ド

[5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール (7.1 g) のアセトニトリル溶液 (80 mL) にテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (0.63 g)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド水和物 (4.2 g) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (3.5 g)
25 を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキ

サン-酢酸エチル＝４：１）にて精製し、表題化合物を無色固体として得た（収量４．６ｇ、収率７１％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ６．７３（１Ｈ，ｄ， $J=2.1\text{Hz}$ ）， ７．５７－７．６３（２Ｈ，ｍ）， ７．７０－７．７５（１Ｈ，ｍ）， ７．９８－８．０２（２Ｈ，ｍ）， ８．１０（１Ｈ，ｄ， $J=2.1\text{Hz}$ ）， ９．７７（１Ｈ，ｓ）。

（参考例５４）

１－〔５－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－イル〕－Ｎ－メチルメタンアミン

５－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルバルデヒド（３．５ｇ）のメタノール溶液（６０ｍＬ）に塩化メチルアンモニウム（７．５ｇ）とシアノヒドロホウ酸ナトリウム（２．４ｇ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物を茶色油状物として得た（収量４．４ｇ、収率定量的）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ２．４７（３Ｈ，ｓ）， ２．９８（１Ｈ，ｂｒ ｓ）， ３．６６（２Ｈ，ｓ）， ６．３５（１Ｈ，ｄ， $J=2.4\text{Hz}$ ）， ７．５１－７．５７（３Ｈ，ｍ）， ７．６１－７．６８（１Ｈ，ｍ）， ７．９３－７．９７（２Ｈ，ｍ）。

（参考例５５）

{〔５－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－イル〕メチル}メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

１－〔５－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロール－３－イル〕－Ｎ－メチルメタンアミン（４．４ｇ）の酢酸エチル（６０ｍＬ）溶液に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．８ｍＬ）を加え、室温で１４時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリ

ウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1）にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た（収量3.4g、収率73%）。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.79 (3H, br s), 4.17 (2H, br s), 6.24 (1H, br s), 7.35 (1H, br s), 7.51–7.57 (2H, m), 7.62–7.68 (1H, m), 7.90–7.94 (2H, m).

(参考例56)

- 10 メチル { [1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル } カルバミン酸 tert-ブチル

- { [5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.02g)、3-チエニルボロン酸 (0.61g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.41g)、炭酸ナトリウム (0.75g) の1, 2-ジメトキシエタン (25mL) - 水 (25mL) 懸濁液を105℃で7時間攪拌した。冷却後反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1）にて
15 精製し、表題化合物を無色固体として得た（収量0.90g、収率88%）。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, br s), 4.21 (2H, br s), 6.13 (1H, br s), 7.04 (1H, dd, $J=1.2, 3.0\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=1.2, 3.0\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=3.0, 5.1\text{ Hz}$), 7.30–7.39 (5H, m), 7.48–7.54 (1H, m).

(参考例57)

メチル { [5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-

イル} メチル} カルバミン酸 *tert*-ブチル

{ [5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (1.04 g)、フェニルボロン酸 (0.45 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.42 g)、炭酸ナトリウム (0.77 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (25 mL) - 水 (25 mL) 懸濁液を 105℃ で 12 時間攪拌した。冷却後反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、表題化合物を無色固体として得た (収量 0.97 g、収率 94%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 2.80 (3H, br s), 4.22 (2H, br s), 6.09 (1H, br s), 7.19-7.23 (2H, m), 7.26-7.38 (8H, m), 7.47-7.53 (1H, m) .

(参考例 58)

{ {5-ブロモ-1-[(4-フルオロフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

5-ブロモ-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルと塩化4-フルオロベンゼンスルホニルを用いて参考例 55 と同様の操作を行うことで、5-ブロモ-1-[(4-フルオロフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-カルボン酸メチルを合成し、続いて参考例 52、53、54 および 55 と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.79 (3H, br s), 4.17 (2H, br s), 6.25 (1H, br s), 7.19-7.25 (2H, m), 7.33 (1H, br s), 7.93-7.98 (2H, m) .

(参考例 59)

{ {1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル

{ {5-ブロモ-1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル (0.60 g)、
 5 3-チエニルボロン酸 (0.35 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.24 g)、炭酸ナトリウム (0.43 g) を用いて参考例56と同様の操作を行い、表題化合物を無色固体として得た (収量0.42 g、収率69%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, br s), 4.22 (2H, br s), 6.14 (1H, br s), 6.97-7.06 (3H, m), 7.14-7.15 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m).

(参考例60)

{ {5-ブロモ-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル

5-ブロモ-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルと塩化3-クロロベンゼンスルホニルを用いて参考例55と同様の操作を行い、5-ブロモ-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルを合成し、続いて参考例52、53、54および55と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.80 (3H, br s), 4.18 (2H, br s), 6.26 (1H, br s), 7.33 (1H, br s), 7.46-7.51 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.89-7.90 (1H, m).

(参考例61)

{ {1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル

{ {5-ブロモ-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル}メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(1g)、フェニルボロン酸(526mg)、炭酸ナトリウム(687mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(374mg)を用いて、参考例57と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た(収量726mg、収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, br s), 4.81 (2H, br s), 6.11 (1H, br s), 7.19-7.49 (10H, m).

10 (参考例62)

{ {1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル}メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル

{ {5-ブロモ-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル}メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(1g)、3-チエニルボロン酸(553mg)、炭酸ナトリウム(687mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(374mg)を用いて参考例56と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た(収量712mg、収率71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.82 (3H, br s), 4.22 (2H, br s), 6.16 (1H, br s), 7.03-7.05 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.23-7.31 (5H, m), 7.45-7.49 (1H, m).

(参考例63)

{ {1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-イル}メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル

{ {5-ブロモ-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-1H-ピロール

ルー 3-イル} メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (1 g)、(4-フルオロフェニル) ボロン酸 (628 mg)、炭酸ナトリウム (708 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (388 mg) を用いて参考例 56 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 9
5 30 mg、収率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.80 (3H, s), 4.22 (2H, br s), 6.09 (1H, br s), 6.91–7.50 (9H, m)。

(参考例 64)

10 (5-フェニルー 1H-ピロルー 3-イル) メタノール

5-フェニルー 1H-ピロルー 3-カルボン酸エチル (2.16 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) を -78°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (24 mL) を 10 分間かけて滴下した。 -78°C でさらに 1 時間攪拌した後、水 (2 mL) を 2 分間で滴下し、
15 室温で更に 1 時間攪拌した。反応液にセライト及び無水硫酸マグネシウムを加えてろ過し、減圧濃縮することにより、標題化合物を微赤色粉末として得た (収量 1.51 g、収率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.34 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.60 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.45–6.46 (1H, m), 6.
20 74 (1H, br), 7.11–7.15 (1H, m), 7.31–7.35 (2H, m), 7.57–7.59 (2H, m), 11.05 (1H, s)。

(参考例 65)

5-フェニルー 1H-ピロルー 3-カルバルデヒド

(5-フェニルー 1H-ピロルー 3-イル) メタノール (1.51 g) のアセトニトリル溶液 (45 mL) にテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (0.46 g)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (2.36 g) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (4.5 g) を加え、室温で 1.5 時間攪拌
25

した。反応液をセライトでろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝4：1→1：1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色粉末として得た（収量0.92 g、収率62%）。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.95 (1H, m), 7.29–7.32 (1H, m), 7.40–7.44 (2H, m), 7.50–7.52 (3H, m), 9.02 (1H, br), 9.84 (1H, s).

（参考例66）

メチル〔（5-フェニル-1H-ピロール-3-イル）メチル〕カルバミン酸

- 10 tert-ブチル

- 5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド（0.92 g）のメタノール溶液（92 mL）に室温で40%メチルアミン溶液（1.26 g）を加えて30分間攪拌した。反応液に室温で水素化ホウ素ナトリウム（305 mg）を加えて10分間攪拌した後、水（200 mL）を加えて更に1時間攪拌した。飽和食塩水（50 mL）を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル（48 mL）に溶解し、室温で二炭酸ジ-tert-ブチル（1.41 g）を滴下して1.5時間攪拌した後、水及び酢酸エチルを加えて分液した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量0.99 g、収率64%）。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.84 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.18–7.22 (1H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.44–7.46 (2H, m), 8.37 (1H, br).

（参考例67）

2-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)プロパン-1-オン

2'-フルオロプロピオフェノン (25.0 g) の酢酸 (250 mL) 溶液に臭素 (8.4 mL) をゆっくり加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、減圧濃縮した。残留物に水 (200 mL) を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。

- 5 抽出液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、表題化合物を黄色油状物として得た (収量36.8 g、収率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.89–1.91 (3H, m), 5.27–5.34 (1H, m), 7.12–7.19 (1H, m), 7.24–7.30 (1H, m), 7.52–7.59 (1H, m), 7.88–7.93 (1H, m)。

(参考例68)

2-ブロモ-1-(3-チエニル)エタノン

- 3-アセチルチオフェン (3.73 g) のジエチルエーテル (60 mL) 溶液に塩化アルミニウム (386 mg) を加え、5分間攪拌した。この混合物に臭素 (1.55 mL) を室温でゆっくりと加え、さらに2時間攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た (収量3.93 g、収率65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.34 (2H, s), 7.35–7.38 (1H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 8.17–8.19 (1H, m)。

(参考例69)

- 25 2-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-4-オキソブタン酸エチル

2'-フルオロアセトフェノン (28.6 g) の酢酸エチル (400 mL) 溶液に、臭化銅 (II) (92.6 g) を加え、4時間加熱還流した。反応混合物

を室温まで冷却した後に、不溶物をろ過した。ろ液を減圧濃縮し、粗 1-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)エタノン (収量 90.5 g) を油状物として得た。シアノ酢酸エチル (168 g) に炭酸カリウム (88 g) を加え、45℃で 1 時間攪拌した。粗 1-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)エタノン (90.5 g) のアセトン溶液 (360 mL) を 20 分間かけて滴下し、滴下終了後同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水 (300 mL) および酢酸エチル (300 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% リン酸二水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物中に含まれる過剰のシアノ酢酸エチルを減圧下に留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 20 : 1 → 4 : 1) にて精製し、表題化合物を油状物として得た (収量 64.0 g、収率約 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.55–3.80 (2H, m), 4.11 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.24–4.34 (2H, m), 7.15–7.29 (2H, m), 7.55–7.62 (1H, m), 7.94 (1H, dt, $J=1.8, 7.5\text{ Hz}$) .

(参考例 70)

2-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル

シアノ酢酸メチル (15.5 mL) とジイソプロピルエチルアミン (64 mL) のテトラヒドロフラン (110 mL) 溶液に 2-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)プロパン-1-オン (36.8 g) のテトラヒドロフラン (160 mL) 溶液を加え、混合物を 70℃で 20 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、表題化合物を褐色油状物として得た (収量 31.9 g、収率 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42–1.46 (3H, m), 3.82–

3. 85 (4H, m), 3. 99–4. 17 (1H, m), 7. 14–7. 22 (1H, m), 7. 25–7. 31 (1H, m), 7. 55–7. 63 (1H, m), 7. 85–7. 91 (1H, m).

(参考例 7 1)

5 2-アセチル-3-メチル-4-オキソ-4-フェニルブタン酸エチル

3-オキソブタン酸エチル (12. 2 g)、水素化ナトリウム (60%油性、4. 24 g)、2-ブロモプロピオフェノン (22. 0 g) を用いて参考例 13 と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量 22. 1 g、収率 90%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 13–1. 21 (3H, m), 1. 31–1. 36 (3H, m), 2. 31–2. 41 (3H, m), 4. 04–4. 31 (4H, m), 7. 45–7. 51 (2H, m), 7. 55–7. 61 (1H, m), 7. 98–8. 03 (2H, m).

(参考例 7 2)

15 2-アセチル-3-メチル-4-オキソ-4-(3-チエニル)ブタン酸エチル

3-オキソブタン酸エチル (2. 40 g)、水素化ナトリウム (60%油性、803 mg)、2-ブロモ-1-(3-チエニル)エタノン (3. 80 g) を用いて参考例 13 と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量 1. 87 g、収率 40%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 27–1. 32 (3H, m), 2. 43 (3H, s), 3. 39–3. 48 (1H, m), 3. 59–3. 68 (1H, m), 4. 18–4. 26 (3H, m), 7. 31–7. 34 (1H, m), 7. 53–7. 55 (1H, m), 8. 12–8. 14 (1H, m).

(参考例 7 3)

25 2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-4-オキソブタン酸エチル (1

9. 3 g) と 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (100 mL) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 10 : 1 → 3 : 1) にて精製し、表題化合物を茶褐色固体として得た (収量 8.76 g、収率 53%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36–1.41 (3H, m), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.99–7.00 (1H, m), 7.09–7.26 (3H, m), 7.55–7.61 (1H, m), 9.08 (1H, br s)。

(参考例 74)

10 2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

2-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4-オキソブタン酸メチル (31.0 g) の酢酸エチル (30 mL) 溶液に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (150 mL) を加え、混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応
15 混合物に水 (200 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た (収量 19.3 g、収率 58%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.12–7.42 (4H, m), 8.53 (1H, br s)。

(参考例 75)

2, 4-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-アセチル-3-メチル-4-オキソ-4-フェニルブタン酸エチル (20.3 g)、酢酸アンモニウム (6.61 g) を用いて参考例 14 と同様の操作を行
25 い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量 17.1 g、収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.38 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)

z), 7.24–7.30 (1H, m), 7.35–7.43 (4H, m), 8.13 (1H, brs).

(参考例76)

2-メチル-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

5 2-アセチル-3-メチル-4-オキソ-4-(3-チエニル)ブタン酸エチル (1.86 g)、酢酸アンモニウム (626 mg) を用いて参考例14と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量1.57 g、収率91%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.69–6.70 (1H, m), 7.17–7.18 (1H, m), 7.22–7.24 (1H, m), 7.33–7.36 (1H, m), 8.38 (1H, brs).

(参考例77)

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸
15 エチル

4'-フルオロアセトフェノン (13.8 g) をクロロホルム (60 mL) 及びジエチルエーテル (60 mL) に溶解し、反応温度が25℃を越えないように臭素 (16.0 g) のクロロホルム (10 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、反応混合物を室温で30分攪拌し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水
20 硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去して、粗2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン (23.2 g) を結晶として得た。3-オキソブタン酸エチル (11.7 g) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) を氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (60%油性、4.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (50 mL) 中に滴下した。反応液を同温度で15分間攪
25 拌した後、上記で得た粗2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン (23.2 g) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌した後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽

出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮することにより、粗 2-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブタン酸エチルを油状物として得た (収量 23.20 g)。本品は更に精製することなく、酢酸アンモニウム (11.56 g、0.15 mol) 及び酢酸 (100 mL) とともに 80℃ で 20 時間加熱攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、酢酸エチルに溶解し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 7:2) にて精製した。ヘキサンより晶出し、表題化合物を結晶として得た (収量 13.6 g、3-オキソブタン酸エチルから収率 61%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.58 (3H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.76 (1H, s), 7.06 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 8.9, 5.1 Hz), 8.39 (1H, s).

(参考例 78)

2-クロロ-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル 塩酸塩

2-ブロモ-1-(ピリジン-2-イル)エタノン 臭化水素酸塩 (20 g) 及び炭酸カリウム (14.8 g) をアセトン (100 mL) に懸濁し、室温で 1.5 時間攪拌した。シアノ酢酸エチル (60.4 g) をアセトン (100 mL) に溶解し、炭酸カリウム (29.6 g) を加えて 45℃ で 1 時間攪拌後、先に得られた懸濁液を同温度で少しづつ滴下した。反応混合物を 45℃ で 3 時間攪拌後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに懸濁して水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた油状物に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (250 mL) を加えて 60℃ で 3 時間攪拌した後減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキ

サン-酢酸エチル=4:1)で精製し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(20mL)を加えて減圧濃縮した後に酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た(収量3.08g、収率15%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.48-7.54 (2H, m), 8.13-8.19 (2H, m), 8.61-8.63 (1H, m), 13.47 (1H, br).

(参考例79)

5-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル(8.6g)のエタノール溶液(80mL)に10%パラジウム炭素(50%含水、0.86g)を加え、水素雰囲気下室温で36時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をエタノール(70mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(50%含水、0.90g)を加え、水素雰囲気下室温で60時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキササン-酢酸エチル=10:1→5:1)にて精製し、表題化合物を茶褐色固体として得た(収量1.37g、収率18%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.03-7.05 (1H, m), 7.08-7.25 (3H, m), 7.49-7.50 (1H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 9.22 (1H, br s).

(参考例80)

5-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(10.2g)のメタノール(200mL)溶液に10%

パラジウム炭素（５０％含水、１．２８ｇ）を加え、水素雰囲気下室温で２０時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルーヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た（収量６．７０ｇ、収率７６％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ２．４０（３Ｈ，ｓ），３．８２（３Ｈ，ｓ），
 ７．１２－７．３３（３Ｈ，ｍ），７．４２－７．４９（２Ｈ，ｍ），８．６７
 （１Ｈ，ｂｒｓ）。

（参考例８１）

５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチル

２－クロロ－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチル 塩酸塩（２．７３ｇ）をエタノール（２００ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下で１０％パラジウム炭素（５０％含水、２．７３ｇ）を加えた。水素雰囲気下、５０℃で１５時間攪拌後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量１．７３ｇ、収率８４％）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : １．２８（３Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{Hz}$ ），
 ４．２０（２Ｈ，ｑ， $J=7.2\text{Hz}$ ），７．１３－７．１５（１Ｈ，ｍ），
 ７．１９－７．２３（１Ｈ，ｍ），７．４３－７．４４（１Ｈ，ｍ），
 ７．７５－７．８３（２Ｈ，ｍ），８．５１－８．５４（１Ｈ，ｍ），１２．１１（１Ｈ，ｂｒ
 ｓ）。

（参考例８２）

５－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸メチル

２’－メチルアセトフェノン（１６．０ｇ）をクロロホルム（５０ｍＬ）及びジエチルエーテル（５０ｍＬ）に溶解し、反応温度が２５℃を越えないように臭

- 素 (16.0 g) のクロロホルム (15 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、反応混合物を室温で30分攪拌し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去して、粗2-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)エタノン (21.4 g) を油状物として得た。シアノ酢酸メチル (10.9 g) およびジイソプロピルエチルアミン (31.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (700 mL) に上記で得た粗2-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)エタノン (21.4 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) を滴下した。反応液を室温で16時間、次に70℃で2時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製することにより、2-シアノ-4-(2-メチルフェニル)-4-オキソブタン酸メチルを油状物として得た (収量16.0 g)。これを酢酸エチル (16 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (80 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、6%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) にて精製することにより、2-クロロ-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルを油状物として得た (収量2.7 g)。これをメタノール (15 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%含水、1.0 g) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) にて精製することにより、表題化合物を無色固体として得た (収量0.66 g、収率3%)。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.44 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.72-6.73 (1H, m), 7.22-7.34 (4H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 8.50 (1H, br s)。

(参考例 8 3)

4-クロロ-2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1.0 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に、0℃で N-クロロコハク酸イミド (874 mg) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、6%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) にて精製し、表題化合物を無色結晶として得た (収量 509 mg、収率 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.28–7.34 (1H, m), 7.39–7.45 (2H, m), 7.59–7.63 (2H, m), 8.22 (1H, br)。

(参考例 8 4)

2-フルオロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (70 mL) に窒素雰囲気下でキセノンジフルオライド (944 mg) を加え、室温で 72 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を淡赤色結晶として得た (収量 350 mg、収率 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.66–6.68 (1H, m), 7.23–7.29 (1H, m), 7.35–7.45 (4H, m), 8.51 (1H, m)。

b r s) .

(参考例 8 5)

2-クロロ-4-フルオロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

- 5 2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (2. 0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に窒素雰囲気下でキセノンジフルオリド (1. 85 g) を加え、室温で72時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量350 mg、収率15%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 37–1. 42 (3H, m), 4. 33–4. 41 (2H, m), 7. 28–7. 62 (5H, m) .

(参考例 8 6)

4-フルオロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

- 15 2-クロロ-4-フルオロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (300 mg) のエタノール溶液 (30 mL) に10%パラジウム炭素 (50%含水晶、0. 3 g) を加え、水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (収量100 mg、収率38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 37 (3H, t, $J=7. 2\text{ Hz}$), 4. 34 (2H, q, $J=7. 2\text{ Hz}$), 7. 22–7. 54 (6H, m), 8. 42 (1H, b r) .

(参考例 8 7)

- 25 (2E)-ヘキサ-2-エン酸メチル

(2E)-ヘキサ-2-エン酸 (5. 0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に氷冷下、塩化オキサリル (3. 76 mL) 及びN, N-ジメチルホル

ムアミド (1 mL) を滴下した。同温度で 30 分間攪拌した後、反応液にメタノール (10 mL) を徐々に加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、6%炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し (50 Torr、水浴 10°C)、表題化合物を無色油状物として得た (収量 5.67 g、収率約 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.43–1.53 (2H, m), 2.14–2.21 (2H, m), 3.73 (3H, s), 5.82 (1H, dt, $J=1.8, 15.6\text{ Hz}$), 6.97 (1H, dt, $J=6.9, 15.6\text{ Hz}$) .

(参考例 88)

4-メチルー1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド (94.6 g)、クロトン酸メチル (48.5 g) およびカリウムtert-ブトキシド (76.7 g) を用いて参考例 39 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色固体として得た (収量 16.8 g、収率 25%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.53–6.54 (1H, m), 7.36–7.38 (1H, m), 8.25 (1H, br s) .

(参考例 89)

4-エチルー1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド (10.1 g)、2-ペンテン酸メチル (6.01 g) およびカリウムtert-ブトキシド (7.01 g) を用いて参考例 39 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色結晶として得た (収量 5.05 g、収率 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.73–2.81 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.55–6.56 (1

H, m), 7.37–7.39 (1H, m), 8.36 (1H, br).

(参考例90)

4-プロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (8.6 g)、(2E)-ヘキサ
5 -2-エン酸メチル (5.67 g) およびカリウムtert-ブトキシド (5.
9 g) を用いて参考例39と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得
た (収量2.8 g、収率38%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.
57–1.66 (2H, m), 2.68–2.73 (2H, m), 3.79 (3
10 H, m), 6.53–6.55 (1H, m), 7.36–7.38 (1H, m),
8.40 (1H, br).

(参考例91)

4-イソプロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (7.6 g)、(2E)-4-メ
15 チルペンタ-2-エン酸メチル (5.0 g) およびカリウムtert-ブトキシ
ド (5.25 g) を用いて参考例39と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色
油状物として得た (収量3.5 g、収率54%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J=6.9 Hz), 3.
35–3.45 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.55–6.57 (1
20 H, m), 7.36–7.38 (1H, m), 8.30 (1H, br).

(参考例92)

4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (10.1 g)、シンナミル酸メ
チル (8.33 g) およびカリウムtert-ブトキシド (6.97 g) を用い
25 て参考例39と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色結晶として得た (収量5.
40 g、収率52%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.74 (3H, s), 6.77–6.79

(1H, m), 7.25–7.38 (3H, m), 7.47–7.51 (3H, m), 8.54 (1H, brs).

(参考例93)

1 – [(1-イソシアノペンチル) スルホニル] – 4-メチルベンゼン

- 5 p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (9.75 g)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (3.69 g)、1-ヨウ化ブチル (11.3 mL)、ジクロロメタン (100 mL)、30%水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) の混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を水 (200 mL) で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
10 減圧濃縮した。得られたガム状の残渣をジエチルエーテル (100 mL) で3回抽出した。抽出液を減圧濃縮し、表題化合物を無色油状物として得た (収量10.8 g、収率86%)。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92–0.97 (3H, m), 1.40–1.60 (4H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 2.10–2.25
15 (1H, m), 2.49 (3H, s), 4.41–4.48 (1H, m), 7.41–7.51 (2H, m), 7.85–7.89 (2H, m)。

(参考例94)

5-ブチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

- 1 – [(1-イソシアノペンチル) スルホニル] – 4-メチルベンゼン (10.8 g) とアクリル酸エチル (4.78 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (120 mL) を、カリウム *tert*-ブトキシド (5.79 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 mL) に攪拌しながら室温で1時間かけて滴下した。同温度でさらに
20 30分間攪拌後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカ
25 ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 8:2) にて精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (収量6.56 g、収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89–0.95 (3H, m), 1.24–1.45 (5H, m), 1.55–1.65 (2H, m), 2.55–2.60 (2H, m), 4.23–4.30 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.30 (1H, s), 8.11 (1H, br).

5 (参考例 9 5)

5-シクロヘキシル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

アルゴン雰囲気下、1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (2.09 g) および塩化アルミニウム (III) (4.0 g) の二硫化炭素 (30 mL) 溶液に氷冷下、撹拌しながらブロモシクロヘキサン (1.84 mL) を加え、室温で 30 分間撹拌した。50℃に加温し、2時間撹拌した。反応物を室温まで冷却後、氷水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→8:2) にて精製し、ヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を無色固体として得た (収量 530 mg、収率 16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.99 (13H, m), 2.52 (1H, m), 4.23–4.30 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.30 (1H, s), 8.15 (1H, br).

(参考例 9 6)

20 2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

臭素 (25 g) に氷冷下、撹拌しながら酢酸ビニル (13.4 g) を2時間かけて滴下し、同温度でさらに1時間撹拌した。3-オキシブタン酸エチル (18.5 g) を加え、25%アンモニア水溶液 (44 mL) を1時間かけて滴下した。反応混合物を室温でさらに30分間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→3:1) にて精製し、ヘキサンから再結晶することにより、

表題化合物を無色固体として得た（収量7.56g、収率35%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32–1.37 (3H, m), 2.53 (3H, s), 4.24–4.31 (2H, m), 6.55–6.58 (2H, m), 8.13 (1H, br).

5 (参考例97)

5-ブロモ-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.0g) とN-ブロモコハク酸イミド (1.28g) を用いて、参考例40と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄固体として得た（収量489mg、収率31%）。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.37 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.40 (1H, brs).

(参考例98)

5-ブロモ-4-エチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

4-エチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (2.32g) とN-ブ
15 ロモコハク酸イミド (2.74g) を用いて、参考例40と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た（収量2.96g、収率84%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=4.5\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 7.37 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.30 (1H, brs).

20 (参考例99)

5-ブロモ-4-プロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

4-プロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (2.8g)、N-ブ
25 ロモコハク酸イミド (3.0g) 及びピリジン (0.5mL) を用いて参考例40と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た（収量2.96g、72%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.50–1.60 (2H, m), 2.62–2.68 (2H, m), 3.80 (3

H, s), 7.38 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.41 (1H, br).

(参考例100)

5-ブロモ-4-イソプロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

4-イソプロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (3.5 g)、N-
5-ブロモコハク酸イミド (3.74 g) 及びピリジン (0.5 mL) を用いて参
考例40と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量3.29
g、収率64%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (6H, d, J=7.2 Hz), 3.
45-3.55 (1H, m), 3.79 (3H, s), 7.36 (1H, d, J
10 =3.3 Hz), 8.27 (1H, br).

(参考例101)

5-ブロモ-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (2.01 g) とN-
15 ブロモコハク酸イミド (1.85 g) を用いて、参考例40と同様の操作を行い、
表題化合物を白色結晶として得た (収量1.97 g、収率70%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.69 (3H, s), 7.30-7.43
(5H, m), 7.48 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.54 (1H, br
s)。

(参考例102)

20 5-ブロモ-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1.53 g) のテトラ
ヒドロフラン (20 mL) 溶液に-78℃でN-ブロモコハク酸イミド (1.7
8 g) を加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエ
ーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
25 後、5℃以下で減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、表題化合物を無色固体
として得た (収量2.26 g、収率97%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-1.35 (3H, m), 2.51

(3H, s), 4.22–4.29 (2H, m), 6.50 (1H, s), 8.01 (1H, br).

(参考例103)

5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-4-プロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

5-ブロモ-4-プロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (2.96 g)、水素化ナトリウム (60%油性、634 mg) および塩化ベンゼンスルホニル (2.33 g) を用いて参考例41と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量3.96 g、85%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.43–1.60 (2H, m), 2.54–2.60 (2H, m), 3.83 (3H, s), 7.53–7.59 (2H, m), 7.65–7.71 (1H, m), 7.93–7.97 (2H, m), 8.11 (1H, s).

(参考例104)

15 5-ブロモ-4-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

水素化ナトリウム (60%油性、281 mg)、5-ブロモ-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1.70 g) および塩化ベンゼンスルホニル (0.9 mL) を用いて、参考例41と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量2.51 g、収率93%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.71 (3H, s), 7.23–7.26 (3H, m), 7.31–7.40 (3H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 7.68–7.74 (1H, m), 8.01–8.05 (2H, m), 8.24 (1H, s).

25 (参考例105)

5-フェニル-4-プロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-4-プロピル-1H-ピロール-

3-カルボン酸メチル (3.96 g)、フェニルボロン酸 (2.5 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1.79 g) および炭酸ナトリウム (3.28 g) を用いて参考例 56 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 2.0 g、収率 80%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.60–1.68 (2H, m), 2.76–2.81 (2H, m), 3.82 (3H, s), 7.31–7.46 (6H, m), 8.37 (1H, br).

(参考例 106)

4, 5-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

- 10 5-ブロモ-4-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.01 g)、フェニルボロン酸 (439 mg)、炭酸ナトリウム (771 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (420 mg) を用いて参考例 56 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色結晶として得た (収量 506 mg、収率 76%)。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.69 (3H, s), 7.12–7.32 (10H, m), 7.55 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 8.54 (1H, br s).

(参考例 107)

[5-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-1H-ピロール-3-イル]メ

- 20 タノール

5-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.63 g) および水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (15 mL) を用いて参考例 64 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量 1.18 g、収率 82%)。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 2.25 (3H, s), 4.61 (2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.10–7.28 (3H, m), 7.44–7.50

(1H, m), 8.40 (1H, brs).

(参考例108)

[(5-ピリジン-2-イル) -1H-ピロール-3-イル] メタノール

- 5 5- (ピリジン-2-イル) -1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1.62 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) を -50°C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (15 mL) を少しずつ滴下した。0°C でさらに 1 時間攪拌した後、反応液に水 (3 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。セライト及び無水硫酸マグネシウムを加えて更に 15 分間攪拌後ろ過し、得られたろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1 → 1:3) で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 1.15 g、収率 88%)。
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.61 (2H, s), 6.73-6.74 (1H, m), 6.88-6.89 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 8.43-8.45 (1H, m), 9.71 (1H, br).
- 15

(参考例109)

5- (2-フルオロフェニル) -4-メチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

- [5- (2-フルオロフェニル) -4-メチル-1H-ピロール-3-イル] メタノール (1.17 g)、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナー
- 20 ト (101 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド (1.01 g) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (572 mg) を用いて参考例 65 と同様の操作を行い、表題化合物を薄桃色結晶として得た (収量 0.67 g、収率 58%)。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (3H, s), 7.14-7.36 (3H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 8.82 (1H, brs), 9.92 (1H, s).
- 25

(参考例110)

5- (ピリジン-2-イル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

[(5-ピリジン-2-イル) -1H-ピロール-3-イル] メタノール (0.96 g) のアセトニトリル溶液 (50 mL) にテトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート (194 mg) 、N-メチルモルホリン N-オキシド (2.98 g) 及びモレキュラーシーブス 4A 粉末 (5 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈してセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1) で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 270 mg、収率 29%) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.14-7.18 (2H, m), 7.52 (1H, br) 7.61-7.64 (1H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 8.49-8.51 (1H, m), 9.85 (1H, s), 10.28 (1H, br) .

(参考例 111)

5- (2-フルオロフェニル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5- (2-フルオロフェニル) -1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (11.6 g) のテトラヒドロフラン溶液 (220 mL) を -78°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (100 mL) を 1.0 分間かけて滴下した。-78°C で 1 時間攪拌した後、水 (10 mL) を 2 分間で滴下し、室温まで戻して更に 2 時間攪拌した。反応液にセライト及び無水硫酸マグネシウムを加えてろ過し、減圧濃縮することにより、淡黄色の油状物を得た (収量 8.30 g) 。得られた淡黄色の油状物 (8.30 g) のアセトニトリル溶液 (220 mL) にテトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート (1.75 g) 、N-メチルモルホリン N-オキシド (13.5 g) 及びモレキュラーシーブス 4A 粉末 (5 g) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:3→1:1) で精

製することにより、表題化合物を黄色結晶として得た（収量 5.6 g、収率 60%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.07–7.28 (4H, m), 7.52–7.54 (1H, m), 7.61–7.67 (1H, m), 9.49 (1H, br s), 9.86 (1H, s).

(参考例 112)

5 – [2 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド

5 – [2 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 1H – ピロール – 3 – カルボン酸エチル (1.38 g) のテトラヒドロフラン溶液 (28 mL) を –78℃ に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (13 mL) を 10 分間かけて滴下した。–78℃ でさらに 1 時間攪拌した後、水 (3 mL) を 2 分間で滴下し、室温まで戻して更に 1 時間攪拌した。反応液にセライト及び無水硫酸マグネシウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、淡黄色油状物を得た（収量 1.14 g）。得られた油状物 (1.14 g) をアセトニトリル (50 mL) に溶解し、この溶液にテトラ n – プロピルアンモニウム ペルルテナート (0.26 g)、N – メチルモルホリン N – オキシド (1.32 g) 及びモレキュラーシーブス 4A 粉末 (5 g) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン – 酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1）で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量 0.71 g、収率 61%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.79–6.81 (1H, m), 7.46–7.78 (5H, m), 9.13 (1H, br), 9.82 (1H, s).

(参考例 113)

5 – (2 – メチルフェニル) – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド

5 – (2 – メチルフェニル) – 1H – ピロール – 3 – カルボン酸エチル (65

9 mg) を用いて参考例 111 と同様の操作を行い、表題化合物を黄色結晶として得た (収量 309 mg、収率 55%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 6.75–6.76 (1H, m), 7.24–7.35 (4H, m), 7.49–7.51 (1H, m), 8.80 (H, brs), 9.84 (1H, s).

(参考例 114)

4-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル

2-フルオロ-4-ニトロベンゾニトリル (2.51 g) のメタノール (125 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (50%含水、237 mg) を加え、混合物を水素雰囲気下において 3 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (収量 1.43 g、収率 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.31 (2H, brs), 6.37–6.45 (2H, m), 7.31–7.36 (1H, m).

(参考例 115)

塩化 (4-シアノ-3-フルオロベンゼン) スルホニル

4-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル (433 mg) と濃塩酸 (4 mL) の混合物に亜硝酸ナトリウム (658 mg) の水溶液 (2 mL) を 0°C でゆっくりと加え、同温度で 15 分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸 (2 mL)、硫酸銅 (II) (53.1 mg) を加え、次に亜硫酸水素ナトリウム (3.58 g) の水 (6 mL) 溶液を 0°C で加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た (収量 713 mg、収率約 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.91–8.00 (3H, m).

(参考例 116)

塩化（3-クロロ-4-シアノベンゼン）スルホニル

4-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル（461mg）、亜硝酸ナトリウム（626mg）、硫酸銅（II）（54.6mg）および亜硫酸水素ナトリウム（3.41g）を用いて参考例115と同様の操作を行い、表題化合物を白色固体として得た（収量679mg、収率95%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.96 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.06 (1H, dd, $J=8.1, 2.1\text{ Hz}$), 8.19 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$).

(参考例117)

10 1-ベンゾチオフェン 1, 1-ジオキシド

1-ベンゾチオフェン（11.2g）のテトラヒドロフラン溶液（120mL）にm-クロロ過安息香酸（70%含有、43.1g）を0℃で加え、同温度で1時間、室温でさらに1時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液（50mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物を白色固体として得た（収量10.3g、収率74%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.72 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.20–7.24 (1H, m), 7.34–7.38 (1H, m), 7.52–7.60 (2H, m), 7.70–7.74 (1H, m).

(参考例118)

6-ニトロ-1-ベンゾチオフェン 1, 1-ジオキシド

硫酸（10mL）に硝酸（10mL）を0℃でゆっくりと加え、同温度で10分間攪拌した。この溶液に1-ベンゾチオフェン 1, 1-ジオキシド（3.9g）を0℃でゆっくりと加え、同温度でさらに30分間攪拌した。反応混合物を氷水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮

した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た（収量4.26 g、収率84%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.00 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=1.2, 6.9\text{ Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.47 (1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{ Hz}$), 8.55-8.57 (1H, m).

(参考例119)

2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフエン-6-アミン 1, 1-ジオキシド

6-ニトロ-1-ベンゾチオフエン 1, 1-ジオキシド (2.02 g) のエタノール (200 mL) およびメタノール (60 mL) の懸濁液に10%パラジウム炭素 (50%含水、265 mg) を加え、混合物を水素雰囲気下で12時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物を白色固体として得た（収量1.31 g、収率75%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.25 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.44-3.49 (2H, m), 3.93 (2H, br s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.94-6.95 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

(参考例120)

塩化6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフエン) スルホニル 1, 1-ジオキシド

2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフエン-6-アミン 1, 1-ジオキシド (1.06 g)、亜硝酸ナトリウム (1.21 g)、硫酸銅 (II) (96.9 mg) および亜硫酸水素ナトリウム (6.48 g) を用いて参考例115と同様の操作を行い、表題化合物を白色固体として得た（収量0.92 g、収率60%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.51-3.56 (2H, m), 3.60-

3. 65 (2H, m), 7. 66–7. 69 (1H, m), 8. 22–8. 26
(1H, m), 8. 41–8. 42 (1H, m).

(参考例121)

塩化1, 3-ベンゾチアゾール-6-イルスルホニル

5 6-アミノベンゾチアゾール (1. 55 g)、亜硝酸ナトリウム (2. 19 g)、硫酸銅 (II) (1. 73 mg) および亜硫酸水素ナトリウム (10. 2 g) を用いて参考例115と同様の操作を行い、表題化合物を白色固体として得た (収量0. 30 g、収率12%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 17–8. 21 (1H, m), 8. 35–
10 8. 38 (1H, m), 8. 73–8. 74 (1H, m), 9. 33 (1H, s).

(参考例122)

3-(クロロスルホニル) 安息香酸メチル

塩化3-(クロロスルホニル) ベンゾイル (2. 4 g) のジクロロメタン溶液
15 (20 mL) を0℃に冷却し、ピリジン (791 mg) 及びメタノール (320 mg) を加えた。反応液を2時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残留物をろ過し、酢酸エチルとイソプロピルエーテルとの混合溶媒で洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た (収量2. 17 g、92%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3. 99 (3H, s), 7. 74 (1H, t, J=8. 1 Hz), 8. 21–8. 24 (1H, m), 8. 39–8. 43 (1H, m), 8. 69–8. 70 (1H, m).

(参考例123)

25 3-(エチルチオ) アニリン

水素化ナトリウム (60%油性、2. 3 g) をテトラヒドロフラン (35 mL) とN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合溶媒に懸濁し、3-ア

ミノベンゼンチオール (5.0 g) を室温で滴下した。同温度で5分間攪拌した後、ヨードエタン (6.86 g) を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) にて精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (収量5.0 g、収率82%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.92 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.69 (2H, br), 6.47-6.51 (1H, m), 6.65-6.66 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 7.04-7.09 (1H, m).

(参考例124)

3-(エチルスルホニル) アニリン

3-(エチルチオ) アニリン (5.0 g) のメタノール溶液 (75 mL) に、OXONE® (30 g) の水溶液 (150 mL) を0℃で滴下した。室温で2時間攪拌した後、メタノールを減圧下で留去した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) にて精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (収量4.6 g、収率77%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.95 (2H, br), 6.88-6.92 (1H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.22-7.35 (2H, m).

(参考例125)

25 塩化3-(エチルスルホニル) ベンゼンスルホニル

3-(エチルスルホニル) アニリン (1.0 g) を用いて参考例115と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (収量594 mg、収率4

1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.21 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.87–7.92 (1H, m), 8.27–8.35 (2H, m), 8.57–8.58 (1H, m)。

5 (参考例126)

塩化4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンゼンスルホニル

氷冷下、水(16 mL)に塩化チオニル(2.7 mL)を30分間かけて滴下した。混合物を室温で12時間攪拌し、二酸化硫黄含有溶液を得た。氷冷下、濃塩酸(9 mL)に{4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}アミン(2.0 g)を加えて攪拌した。亜硝酸ナトリウム(0.67 g)の水溶液(3 mL)を内温が5℃を超えないように滴下し、さらに15分間攪拌した。本混合物を、上記の二酸化硫黄含有溶液に一塩化銅(10 mg)を加えた混合物に5℃で徐々に加えた。氷冷下さらに30分間攪拌後、析出物をろ取し、水で洗淨後、五酸化リン存在下、減圧下50℃で乾燥させることにより、表記化合物を得た(収量2.3 g、収率84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35 (4H, s)。

(参考例127)

塩化3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンゼンスルホニル

氷冷下、水(24 mL)に塩化チオニル(4 mL)を30分間かけて滴下した。混合物を室温で12時間攪拌し、二酸化硫黄含有溶液を得た。氷冷下、濃塩酸(6 mL)に{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}アミン(1.0 g)を加えて攪拌した。亜硝酸ナトリウム(0.34 g)の水溶液(2 mL)を内温が5℃を超えないように滴下し、さらに15分間攪拌した。本混合物を、上記の二酸化硫黄含有溶液に一塩化銅(10 mg)を加えた混合物に5℃で徐々に加えた。氷冷下さらに30分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→7:3)で精製す

ることにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た（収量 1.08 g、収率 79%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$),
5 8.69 (1H, s)。

(参考例 128)

2-ヒドロキシ-5-ピリミジンスルホン酸

発煙硫酸（25%二酸化硫黄含有、100 mL）を0℃に冷却し、2-アミノ
ピリミジン（25 g）を1時間かけて徐々に加えた。混合物を180℃に加熱し、
10 40時間攪拌した。室温まで冷却後、氷（1 kg）に注ぎ込み、析出物をろ取し、
水から再結晶することにより、表題化合物を得た（収量 25.6 g、収率 55%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.20–7.20 (2H, m), 8.71 (2H, s)。

15 (参考例 129)

塩化2-クロロ-5-ピリミジンスルホン

2-ヒドロキシ-5-ピリミジンスルホン酸（12.8 g）及び五塩化リン
（37.8 g）の混合物を180℃で4時間加熱還流した。室温まで冷却後、ト
ルエン（200 mL）を加え、不溶物をろ去した。ろ液を氷水で洗浄し、無水硫
20 酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物を冷凍庫で1日静置
し、表題化合物を淡黄色固体として得た（収量 14.8 g、収率 96%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.19 (2H, s)。

(参考例 130)

6-クロロピリダジン-3-チオール

25 硫化水素ナトリウム（3.78 g）のエタノール懸濁液（88 mL）に3, 6-
ジクロロピリダジン（5.0 g）を加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下
留去し、水（12.5 mL）を加えた。2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を

用いて pH を約 9 に調整し、析出物をろ去した。6 mol/L 塩酸を用いて、ろ液の pH を約 2 に調整し、析出物をろ取し、表題化合物を黄色固体として得た (収量 4.74 g、収率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.99 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$).
(参考例 131)

フッ化 6-クロロピリダジン-3-スルホニル

-20°C に冷却したメタノール (10 mL) と水 (10 mL) の混合液に、フッ化水素カリウム (16 g) と 6-クロロピリダジン-3-チオール (2.37 g) を加えた。同温度で 20 分間攪拌後、塩素を 30 分間吹き込んだ。氷水 (20 mL) を加え、析出物をろ取した。析出物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することで晶出させ、ヘキサンで洗浄して、表題化合物を灰色固体として得た (収量 1.68 g、収率 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86–7.89 (1H, m), 8.17–8.19 (1H, m).
(参考例 132)

塩化ピリジン-3-イルスルホニル 塩酸塩

3-ピリジンスルホン酸 (50.0 g)、五塩化リン (80.0 g) およびオキシ塩化リン (100 mL) の混合物を 120°C で 8 時間攪拌した。窒素雰囲気下、室温まで冷却後、クロロホルム (脱水、330 mL) を加えた。塩化水素を吹き込み、析出した結晶をろ取し、クロロホルム (脱水) で洗浄して、表題化合物を白色固体として得た (収量 54.7 g、収率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.03–8.07 (1H, m), 8.68 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 9.01 (1H, s).
(参考例 133)

塩化6-メトキシピリジン-3-イルスルホニル

5-アミノ-2-メトキシピリジン (1.24 g) を酢酸 (8.3 mL) に溶解し、氷冷下攪拌した。濃塩酸 (8.3 mL) を加えた後、亜硝酸ナトリウム (689 mg) の水溶液 (5 mL) を内温が10℃を超えないように15分間かけて滴下した。反応混合物を10分間攪拌した後、あらかじめ二酸化硫黄ガスで飽和しておいた酢酸 (17 mL) と一塩化銅 (280 mg) の混合液に5℃で徐々に加えた。混合液を、ガスの発生が止まるまで、室温までゆっくり戻した。反応物を減圧下、約5 mLになるまで濃縮し、析出物をろ取することにより、表題化合物 (収量1.0 g、51%) を粗結晶として得た。本化合物は精製することなく次の反応に用いた。

(参考例134)

塩化6-クロロピリジン-3-イルスルホニル

氷冷下、水 (70 mL) に塩化チオニル (12 mL) を1時間かけて滴下した。混合物を室温で12時間攪拌し、二酸化硫黄含有溶液を得た。氷冷下、濃塩酸 (40 mL) に5-アミノ-2-クロロピリジン (5.0 g) を加えて攪拌した。亜硝酸ナトリウム (2.88 g) の水溶液 (12.5 mL) を内温が5℃を超えないように滴下し、さらに15分間攪拌した。本混合物を、上記の二酸化硫黄含有溶液に一塩化銅 (70 mg) を加えた混合物に5℃で徐々に加えた。氷冷下さらに30分間攪拌後、析出物をろ取し、水、エタノールで洗浄することにより、表題化合物を得た (収量4.79 g、収率58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60–7.63 (1H, m), 8.24–8.27 (1H, m), 9.03–9.04 (1H, m).

(参考例135)

塩化2-クロロ-3-ピリジンスルホニル

氷冷下、水 (140 mL) に塩化チオニル (24 mL) を1時間かけて滴下した。混合物を室温で12時間攪拌し、二酸化硫黄含有溶液を得た。氷冷下、濃塩酸 (80 mL) に5-アミノ-2-クロロピリジン (10 g) を加えて攪拌した。

亜硝酸ナトリウム (5.75 g) の水溶液 (25 mL) を内温が 5℃を超えないように滴下し、さらに 15 分間攪拌した。本混合物を、上記の二酸化硫黄含有溶液に一塩化銅 (140 mg) を加えた混合物に 5℃で徐々に加えた。氷冷下さらに 30 分間攪拌後、析出物をろ取し、水、エタノールで洗浄することにより、表題化合物を得た (収量 6.99 g、収率 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.54–7.56 (1H, m), 8.46–8.48 (1H, m), 8.71–8.73 (1H, m).

(参考例 136)

6-クロロ-5-メチルピリジン-3-アミン

塩化アンモニウム (1.27 g) の水溶液 (25 mL) に、還元鉄 (793 mg) を加え、室温で 5 分間攪拌後、2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン (816 mg) のメタノール溶液 (10 mL) を 10 分間かけて滴下した。反応液を 40℃で 20 分間攪拌した後、50℃で 1.5 時間攪拌し、さらに 1 時間加熱還流した。反応物をセライトを用いてろ過し、セライトをメタノールで洗浄した。大部分のメタノールを減圧濃縮により除去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 7:3) で精製することにより、表題化合物を固形物として得た (収量 280 mg、収率 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 3.62 (2H, br), 6.88–6.89 (1H, m), 7.70–7.71 (1H, m).

(参考例 137)

塩化 6-クロロ-5-メチルピリジン-3-スルホニル

氷冷下、水 (3.4 mL) に塩化チオニル (0.6 mL) を 30 分間かけて滴下した。混合物を室温で 12 時間攪拌し、二酸化硫黄含有溶液を得た。氷冷下、濃塩酸 (6 mL) に 6-クロロ-5-メチルピリジン-3-アミン (278 mg) を加えて攪拌した。亜硝酸ナトリウム (148 mg) の水溶液 (2 mL) を

内温が5℃を超えないように滴下し、さらに15分間攪拌した。本混合物を、上記の二酸化硫黄含有溶液に一塩化銅(5mg)を加えた混合物に5℃で徐々に加えた。氷冷下さらに30分間攪拌後、析出物をろ取し、水で洗浄することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た(収量271mg、収率62%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 8.15 (1H, s), 8.86 (1H, s).

(参考例138)

塩化2-ピリジンスルホン

氷冷下2-メルカプトピリジン(2.0g)を硫酸(50mL)に加えた。混合物に次亜塩素酸ナトリウム水溶液(塩素含量5%、126mL)を1.5時間かけて滴下し、さらに同温度で30分間攪拌した。反応物を水(100mL)で希釈後、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た(収量2.45g、収率77%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.69–7.71 (1H, m), 8.06–8.14 (2H, m), 8.83–8.85 (1H, m).

(参考例139)

2-メチルー1-フェニルスルホンルー1H-ピロールー3-カルボン酸エチル

2-メチルー1H-ピロールー3-カルボン酸エチル(8.81g)、水素化ナトリウム(60%油性、2.58g)および塩化ベンゼンスルホン(7.8mL)を用いて参考例41と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た(収量14.3g、収率85%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.62 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.51–7.57 (2H, m), 7.62–7.68 (1H, m), 7.81–7.84 (2H, m).

(参考例 140)

5-ブロモ-4-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

水素化ナトリウム (60%油性、202 mg) をヘキサンで洗浄した後、N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁した。5-ブロモ-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を-78℃で滴下した。滴下終了後、反応液を室温で30分間攪拌し、氷冷した塩化ベンゼンスルホニル (0.71 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に滴下した。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物を褐色固体として得た (収量1.13 g、収率69%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.11 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.45-7.70 (3H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.06 (1H, s)。

15 (参考例 141)

5-ブロモ-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

水素化ナトリウム (60%油性、202 mg) をヘキサンで洗浄した後、N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に加え、-78℃で5-ブロモ-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温で30分間攪拌し、氷冷した塩化3-クロロベンゼンスルホニル (0.78 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に滴下した。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物を褐色固体として得た (収量1.00 g、収率56%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.50 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.60-7.70 (1H, m), 7.

8.0 – 7.90 (1H, m), 7.94 (1H, m), 8.08 (1H, s).

(参考例 142)

5-ブロモ-4-メチル-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

- 5 アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%油性、452 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁し、-78°Cで5-ブロモ-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (2.20 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を30分間かけて滴下した。混合物を室温で30分間攪拌した後、氷冷した塩化 (3-メチルベンゼン) スルホニル (1.64 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に10分間かけて滴下した。反応液を室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→1:1) にて精製し、ジエチルエーテルから再結晶して、表題化合物を無色固体として得た (収量3.02 g、収率83%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.16 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.29 (2H, dd, J=7.2 Hz, 14.4 Hz), 7.43–7.37 (2H, m), 7.57–7.78 (2H, m), 8.10 (1H, s).

- 20 (参考例 143).

5-ブロモ-1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

- 25 アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%油性、405 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液に、-78°Cで5-ブロモ-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.84 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を30分間かけて滴下した。混合物を室温で30分間攪拌した後、氷冷した塩化 (4-フルオロベンゼン) スルホニル (1.97

g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に10分間かけて滴下した。反応液を室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。

5 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 → 3 : 2) にて精製し、得られた固体をヘキサングエチルエーテル (1 : 1) で洗浄することにより、表題化合物を無色固体として得た (収量 2.21 g、収率 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.20–7.26 (2H, m), 7.97–8.02 (2H, m), 8.08
10 (1H, s)。

(参考例 144)

5-ブロモ-4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

水素化ナトリウム (60%油性、393 mg)、5-ブロモ-4-エチル-1
15 H-ピロール-3-カルボン酸メチル (2.00 g) および塩化ベンゼンスルホニル (1.25 mL) を用いて、参考例 41 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量 2.93 g、収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.62 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 7.54–7.59 (2H, m), 7.65–7.71 (1H, m), 7.95–7.98 (1H, m), 8.11 (1H, s)。
20

(参考例 145)

5-ブロモ-4-イソプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

25 5-ブロモ-4-イソプロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (3.29 g)、水素化ナトリウム (60%油性、708 mg)、及び塩化ベンゼンスルホニル (2.60 g) を用いて参考例 41 と同様の操作を行い、表題化合物を

淡黄色油状物として得た（収量4.8 g、93%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.26–3.36 (1H, m), 3.82 (3H, s), 7.54–7.60 (2H, m), 7.66–7.72 (1H, m), 7.94–7.98 (2H, m), 8.13 (1H, s).

（参考例146）

5-ブロモ-1-（ピリジン-3-イルスルホニル）-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

水素化ナトリウム（60%油性、1.60 g）をヘキサンで2回洗浄した後に
 10 テトラヒドロフラン（20 mL）に懸濁した。氷冷下5-ブロモ-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル（2.67 g）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）を滴下し、同温度で10分間攪拌した。反応混合物に15-クラウン-5（8.83 g）および塩化ピリジン3-イルスルホニル 塩酸塩（4.21 g）を加え、さらに室温で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで
 15 抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た（収量4.21 g、収率93%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.84 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.51–7.56 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.22–8.26 (1H, m), 8.90–8.92 (1H, m), 9.20–9.21 (1H, m).

（参考例147）

5-ブロモ-1-〔3-（メチルスルホニル）フェニル〕スルホニル}-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル
 25

5-ブロモ-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル（2.89 g）、水素化ナトリウム（60%油性、850 mg）、15-クラウン-5（4.69 g）お

よび塩化 3-メチルスルホニルベンゼンスルホニル (4.38 g) を用いて参考例 146 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量 5.50 g、収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.11 (3H, s), 3.84 (3H, s),
 5 6.72 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.83 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$),
 8.07 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.22–8.28 (2H, m), 8.59 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$).

(参考例 148)

5-ブロモ-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロ
 10 ル-3-カルボン酸エチル

5-ブロモ-2-メチル-1H-ピロル-3-カルボン酸エチル (2.26 g) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60% 油性、1.16 g) を加えて室温で 15 分間攪拌した。15-クラウン-5 (5.90 mL) を加えて同温度でさらに 15 分攪拌した後、塩化 3-ピリジンスルホ
 15 ニル 塩酸塩 (3.13 g) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 \rightarrow 7:3) にて精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (収量 2.31 g、収率 6
 20 4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24–1.34 (3H, m), 2.94 (3H, s), 4.23–4.30 (2H, m), 6.69 (1H, s), 7.51–7.55 (1H, m), 8.17–8.21 (1H, m), 8.88–8.91 (1H, m), 9.14 (1H, m).

25 (参考例 149)

1-[(3-クロロフェニル) スルホニル] -2-メチル-5-フェニル-1H-
 -ピロル-3-カルボン酸エチル

2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1.53 g)、水素化ナトリウム (60%油性、303 mg) および塩化3-クロロベンゼンスルホニル (848 mg) を用いて参考例41と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量800 mg、収率30%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.90 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.50 (1H, s), 7.13–7.56 (9H, m).

(参考例150)

2-メチル-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-
10 -ピロール-3-カルボン酸エチル

2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (630 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に水素化ナトリウム (60%油性、73 mg) をヘキサンで洗浄した後加え、室温で15分間攪拌した。反応液に塩化3-メチルベンゼンスルホニル (0.479 mL) を加え、室温で18時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗
15 浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→2:1) にて精製し、表題化合物を茶色油状物として得た (収量254 mg、収率24%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.40 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.89 (3H, s), 4.20–4.40 (2H, m), 6.47 (1H, s), 7.10–7.50 (9H, m).

(参考例151)

5-フェニル-1-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-
25 -1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

水素化ナトリウム (60%油性、0.20 g) を氷冷下、5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (0.71 g) のテトラヒドロフラン溶液

(20 mL)に加えた。同温度で15分間攪拌した後、塩化[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン]スルホニル(1.00 g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=7:2)にて精製し、表題化合物(収量1.36 g、収率94%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.56 (1H, s), 7.13 (4H, dd, $J=13.0\text{ Hz}$), 7.28-7.42 (5H, m), 8.08 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$) .

(参考例152)

5-フェニル-1-(2-チエニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル(440 mg)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)に室温で水素化ナトリウム(60%油性、123 mg)を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5(675 mg)を滴下して30分間攪拌した後、2-チオフェンスルホニルクロリド(485 mg)を加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1 \rightarrow 7:3)で精製した後、ジイソプロピルエーテル・ヘキサンから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た(収量710 mg、収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=3.9, 4.9\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=1.3, 3.9\text{ Hz}$), 7.24-7.43 (5H, m), 7.58 (1H,

d d, $J = 1.3, 4.9 \text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$).

(参考例 153)

1-[(2-クロロ-5-ピリミジン)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

- 5 5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1.60 g) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性、 446 mg) を加えて室温で15分間撹拌した。15-クラウン-5 (2.24 mL) を加えて同温度でさらに15分間撹拌した後、塩化2-クロロ-5-ピリミジンスルホニル (2.06 g) を加えた。反応液を室温で1時間撹拌した後、水を加え、
- 10 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = $19:1 \rightarrow 7:3$) にて精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (収量 2.03 g 、収率 70%)。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $1.35-1.39$ (3H, m), $4.30-4.37$ (2H, m), 6.64 (1H, s), $7.22-7.26$ (2H, m), $7.37-7.51$ (3H, m), 8.04 (1H, s), 8.37 (2H, s).

(参考例 154)

- 1-[(2-メチル-5-ピリミジン)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

- 窒素雰囲気下、1-[(2-クロロ-5-ピリミジン)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (588 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を撹拌しながら、テトラキス(トリフェニル)ホスフィンパラジウム (87 mg)、 2 mol/L トリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (1.5 mL) を加えた。室温で15分間撹拌後、 2 mol/L トリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (1 mL) を追加した。同温度で20分間撹拌後、氷水 (100 mL) と塩化アンモニウム (2.0 g) を加え、酢酸エチルで抽出し

た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノー酢酸エチル＝19：1→1：1）にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（収量350mg、収率63%）。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34–1.39 (3H, m), 2.77 (3H, s), 4.29–4.36 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.21–7.26 (2H, m), 7.37–7.49 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.41 (2H, s).

(参考例155)

10 1-[(2-アミノ-5-ピリミジン)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

1-[(2-クロロ-5-ピリミジン)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (392mg) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液を攪拌しながら、7mol/Lアンモニア-メタノール溶液 (1.0mL) を加えた。室温で20分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、
15 酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物を無色固体として得た（収量373mg、収率約100%）。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34–1.39 (3H, m), 4.28–4.36 (2H, m), 5.60 (2H, br), 6.59 (1H, s), 7.26–7.46 (5H, m), 8.02–8.03 (3H, m).

(参考例156)

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

25 1-[(2-アミノ-5-ピリミジン)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (373mg)、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン (394mg) および酢酸 (20mL) の混合物を、マイクロウェー

ブ反応装置を用いて130℃で30分間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下に留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物を茶褐色固体として得た（収量157mg、収率40%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35-1.40 (3H, m), 4.30-4.37 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.17-7.49 (2H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.94 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.38 (1H, s)。

（参考例157）

1-（ピリダジーン-3-イルスルホニル）-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル（1.06g）をテトラヒドロフラン（30mL）に溶解し、水素化ナトリウム（60%油性、300mg）を加えて室温で15分間攪拌した。15-クラウン-5（1.52mL）を加えて同温度でさらに15分間攪拌した後、フッ化6-クロロピリダジーン-3-イルスルホニル（1.28g）を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後、ヒドラジン（1.60g）を加えた。反応液を室温で15分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（30mL）に溶解し、二酸化マンガン（75%化学処理品、5.0g）を加え、室温で10分間攪拌した。反応物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→1:1）で精製することにより、表題化合物を得た（収量613mg、収率24%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34-1.39 (3H, m), 4.29-

4. 36 (2H, m), 6. 61 (1H, s), 7. 11–7. 22 (2H, m), 7. 24–7. 51 (5H, m), 8. 20 (1H, s), 9. 28–9. 30 (1H, s).

(参考例158)

- 5 2, 4-ジメチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2, 4-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (3. 0 g)、水素化ナトリウム (60%油性、596 mg) および塩化ベンゼンスルホニル (1. 92 mL) を用いて参考例4と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量506 mg、収率37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 35 (3H, t, $J=7. 2\text{ Hz}$), 1. 89 (3H, s), 2. 85 (3H, s), 4. 30 (2H, q, $J=7. 2\text{ Hz}$), 7. 07–7. 46 (9H, m), 7. 51–7. 58 (1H, m).

(参考例159)

- 15 2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-メチル-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1. 25 g)、水素化ナトリウム (60%油性、255 mg) および塩化ベンゼンスルホニル (1. 22 mL) を用いて参考例4と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量0. 80 g、収率40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 29–1. 57 (3H, m), 2. 87–2. 90 (3H, m), 4. 22–4. 37 (2H, m), 6. 50–6. 95 (1H, m), 7. 06–7. 19 (1H, m), 7. 24–7. 29 (2H, m), 7. 36–7. 46 (4H, m), 7. 52–7. 58 (1H, m).

- 25 (参考例160)

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

5- (4-フルオロフェニル) - 2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (4.95 g) を無水テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (60%油性、1.20 g) を加えた。室温で15分攪拌後、塩化ベンゼンスルホン (5.30 g) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:2) で精製することにより、表題化合物 (収量2.75 g、収率35%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.88 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.96-7.27 (3H, m), 7.33-7.47 (5H, m), 7.51-7.66 (1H, m).

(参考例161)

5-フェニル-1-(フェニルスルホン)-4-プロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

5-フェニル-4-プロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (2.0 g)、水素化ナトリウム (60%油性、434 mg) および塩化ベンゼンスルホン (1.60 g) を用いて参考例4と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量2.73 g、69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.32-1.41 (2H, m), 2.31-2.36 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.94-6.97 (2H, m), 7.24-7.40 (7H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 8.09 (1H, s).

(参考例162)

4,5-ジフェニル-1-(フェニルスルホン)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

4,5-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (428 mg)、

水素化ナトリウム（60%油性、74 mg）および塩化ベンゼンスルホニル（0.24 mL）を用いて参考例4と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た（収量506 mg、収率79%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.74 (3H, s), 6.87–6.92 (2H, m), 7.00–7.15 (7H, m), 7.20–7.36 (5H, m), 7.49–7.58 (1H, m), 8.21 (1H, s).

(参考例163)

4-クロロ-2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

10 4-クロロ-2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル（509 mg）、水素化ナトリウム（60%油性、139 mg）および塩化ベンゼンスルホニル（511 mg）を用いて参考例4と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た（収量610 mg、78%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.85 (3H, s), 4.34 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.15–7.19 (2H, m), 7.32–7.45 (7H, m), 7.56–7.61 (1H, m).

(参考例164)

20 2-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

2-クロロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル（1.0 g）のテトラヒドロフラン溶液（40 mL）に室温で水素化ナトリウム（60%油性、488 mg）を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5（2.65 g）を滴下して30分間攪拌した後、ベンゼンスルホニルクロリド（1.84 g）を加え、更に24時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキ

サン-酢酸エチル＝８５：１５）で精製した後、ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量１．２７ｇ、収率８１％）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.55 (1H, s), 7.38-7.50 (7H, m), 7.60-7.71 (3H, m).

(参考例１６５)

２-フルオロ-５-フェニル-１-(フェニルスルホニル)-１H-ピロール-３-カルボン酸エチル

１０ ２-フルオロ-５-フェニル-１H-ピロール-３-カルボン酸エチル（３００mg）のテトラヒドロフラン溶液（２０mL）に室温で水素化ナトリウム（６０％油性、１５５mg）を加えて３０分間攪拌した。１５-クラウン-５（８５０mg）を滴下して３０分間攪拌した後、ベンゼンスルホニルクロリド（５９１mg）を加え、更に２４時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝８５：１５）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（収量３９０mg、収率８１％）。

２０ ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.31 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.30-7.51 (7H, m), 7.61-7.67 (3H, m).

(参考例１６６)

２-クロロ-４-フルオロ-５-フェニル-１-(フェニルスルホニル)-１H-ピロール-３-カルボン酸エチル

２５ ２-クロロ-４-フルオロ-５-フェニル-１H-ピロール-３-カルボン酸エチル（３３０mg）のテトラヒドロフラン溶液（６０mL）に室温で水素化ナトリウム（６０％油性、２９６mg）を加えて３０分間攪拌した。１５-クラウ

ン-5 (1.63 g) を滴下して30分間攪拌した後、ベンゼンスルホニルクロ
 リド (1.13 g) を加え、更に120時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加
 えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ
 シウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

5 (展開溶媒：ヘキサノン-酢酸エチル=9:1→8:2) で精製することにより、
 表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量260 mg、収率52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30–1.38 (3H, m), 4.27–
 4.38 (2H, m), 7.31–7.54 (7H, m), 7.63–7.73
 (3H, m).

10 (参考例167)

4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-
 3-カルボン酸エチル

4-フルオロ-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (10
 0 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に室温で水素化ナトリウム (6
 15 0%油性、52 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (284
 mg) を滴下して30分間攪拌した後、ベンゼンスルホニルクロリド (151 m
 g) を加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチル
 で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減
 圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサ
 20 ン-酢酸エチル=9:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物とし
 て得た (収量60 mg、収率38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.
 44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.14–7.16 (2H, m), 7.2
 8–7.59 (8H, m), 7.94 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$).

25 (参考例168)

5-ブチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エ
 チル

アルゴン雰囲気下、5-ブチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (976 mg) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性、240 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。塩化ベンゼンスルホン (0.77 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→8:2) にて精製し、得られた固形物をヘキサンで洗浄して、表題化合物を無色固体として得た (収量780 mg、収率47%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.84-0.89 (3H, m), 1.26-1.37 (5H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 2.59-2.64 (2H, m), 4.25-4.32 (2H, m), 6.37 (1H, m), 7.52-7.66 (3H, m), 7.79-7.82 (2H, m), 7.92 (1H, s)。

(参考例169)

5-シクロヘキシル-1-(フェニルスルホン)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

5-シクロヘキシル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (530 mg) を用いて参考例168と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た

(収量651 mg、収率75%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15-1.76 (13H, m), 2.83 (1H, m), 4.25-4.32 (2H, m), 6.40 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 7.88 (1H, s)。

(参考例170)

4-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホン)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

5-ブロモ-4-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.1 g)、フェニルボロン酸 (487 mg)、炭酸ナトリウム (488 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (355 mg) を1,2-ジメトキシエタン (10 mL) と蒸留水 (10 mL)

- 5 の混合液に懸濁し、マイクロ波反応装置 (パーソナルケミストリー社のエムリスオプティマイザー、140℃、4分間) を用いて反応を行った。反応液をセライトろ過した後、ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→2:1) に
- 10 て精製し、表題化合物を淡茶色油状物として得た (収量 947 mg、収率 87%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.98 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20-7.60 (8H, m), 8.08 (1H, s)。

- 15 (参考例 171)

1-[(3-クロロフェニル) スルホニル]-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

- 5-ブロモ-1-[(3-クロロフェニル) スルホニル]-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.0 g)、フェニルボロン酸 (403 mg)、炭酸ナトリウム (405 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (295 mg) を1,2-ジメトキシエタン (10 mL) と蒸留水 (10 mL) の混合液に懸濁し、マイクロ波反応装置 (パーソナルケミストリー社のエムリスオプティマイザー、140℃、4分間) を用いて反応を行った。反応液をセライトろ過した後、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液
- 25 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→2:1) にて精製し、表題化合物を淡茶色油状物として得た (収量 724 m

g、収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.15–7.60 (7H, m), 8.05 (1H, s).

5 (参考例172)

4-メチルー1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニルー1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-4-メチルー1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (2.80 g)、フェニル
 10 ボロン酸 (1.84 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.84 g)、炭酸ナトリウム (2.31 g) の1,2-ジメトキシエタン (12 mL)-水 (12 mL) 懸濁液を70°Cで12時間攪拌した。冷却後反応混合物をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液から有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。
 15 た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→7:3)にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た(収量2.67 g、収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.98 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.31 (2H, dd, $J=7.0$,
 20 14.0 Hz), 6.99–7.39 (9H, m), 8.07 (1H, s).

(参考例173)

1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-4-メチルー5-フェニルー1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-4-メチルー1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (2.10 g)、フェニル
 25 ボロン酸 (1.42 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.65 g)、炭酸ナトリウム (1.77 g) の1,2-ジメトキシエタ

ン（11 mL）－水（11 mL）懸濁液を70℃で12時間攪拌した。冷却後反応混合物をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液から有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝19：1→7：3）にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た（収量1.75 g、収率84%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.95–7.42 (9H, m), 8.06 (1H, s).

(参考例174)

10 2-メチル-5-フェニル-1-（ピリジン-3-イルスルホニル）-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

5-ブロモ-2-メチル-1-（ピリジン-3-イルスルホニル）-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル（2.26 g）、フェニル硼酸（1.54 g）、ジクロロ[ビス（トリフェニルホスフィン）]パラジウム（211 mg）、炭酸ナトリウム（1.91 g）の1,2-ジメトキシエタン（20 mL）－水（10 mL）懸濁液を80℃で40分間攪拌した。冷却後反応混合物をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液から有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝9：1→6：4）にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た（収量2.39 g、収率約100%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30–1.34 (3H, m), 2.92 (3H, s), 4.23–4.30 (2H, m), 6.59 (1H, s), 7.23–7.39 (4H, m), 7.50–7.68 (2H, m), 8.22–8.25 (1H, m), 8.61–8.62 (1H, m), 8.75–8.77 (1H, m).

(参考例175)

5-シクロプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (2.11 g)、シクロプロピルボロン酸 (683 mg)、酢酸パラジウム (II) (69 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (174 mg) およびリン酸三カリウム (4.55 g) のトルエン (27 mL)-水 (1.3 mL) 懸濁液を 100°C で 4 時間攪拌した。冷却後反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 8:2) にて精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (収量 406 mg、収率 22%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.30-0.36 (2H, m), 0.71-0.77 (2H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.19 (1H, s), 7.51-7.56 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.85-7.88 (2H, m), 7.94 (1H, s).

(参考例 176)

[2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール

2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (8.05 g) および水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (55 mL) を用いて参考例 5 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量 6.61 g、収率 96%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (1H, br s), 2.29 (3H, s), 4.42 (2H, br s), 6.29 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.49-7.55 (2H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.78-7.81 (2H, m).

(参考例 177)

(5-ブロモ-1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-1
H-ピロール-3-イル)メタノール

5-ブロモ-1-{3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-1H-
ピロール-3-カルボン酸メチル(5.41g)および水素化ジイソブチルア
ルミニウムの1.5mol/Lトルエン溶液(26mL)を用いて参考例5と同
様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た(収量4.83g、収率9
6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.
11 (3H, s), 4.52 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.38 (1H,
10 d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.33-7.45 (1H, m), 7.79 (1H, t,
 $J=8.1\text{Hz}$), 8.20-8.24 (2H, m), 8.53 (1H, t, J
 $=1.8\text{Hz}$).

(参考例178)

[5-ブロモ-4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3
15 -イル]メタノール

5-ブロモ-4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3
-カルボン酸メチル(1.35g)および水素化ジイソブチルアルミニウムの1.
5mol/Lトルエン溶液(7.5mL)を用いて参考例5と同様の操作を行い、
表題化合物を褐色油状物として得た(収量1.10g、収率88%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.
39 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.53 (2H, s), 7.47-7.6
4 (4H, m), 7.90-7.95 (2H, m), 1H 未検出.

(参考例179)

{1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-フェニル-1
25 H-ピロール-3-イル}メタノール

1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-フェニル-1
H-ピロール-3-カルボン酸エチル(0.80g)および水素化ジイソブチル

アルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (4.0 mL) を用いて参考例 5 と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量 345 mg、収率 48%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (1H, t, J=5.4 Hz), 2.53 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=5.4 Hz), 6.20 (1H, s), 7.26–7.38 (8H, m), 7.47–7.51 (1H, m).

(参考例 180)

(5-フェニル-1-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-イル)メタノール

5-フェニル-1-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (1.33 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) を -78℃ に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (8.0 mL) を滴下し、-78℃ でさらに 3 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで希釈した。不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:2) にて精製し、表題化合物を油状物として得た (収量 0.71 g、収率 59%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (1H, s), 4.58 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.11 (2H, dd, J=0.85, 8.95 Hz), 7.17–7.22 (2H, m), 7.27–7.39 (5H, m), 7.42–7.43 (1H, m).

(参考例 181)

[5-フェニル-1-(2-チエニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メタノール

5-フェニル-1-(2-チエニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カル

ボン酸エチル (650 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を -70°C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (5 mL) を少しずつ滴下した。 -70°C でさらに1時間攪拌した後、反応液に 1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 7:3 → 1:1) で精製することにより、表題化合物を淡赤色油状物として得た (収量 480 mg、収率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.57 (2H, d, $J=5.6 \text{ Hz}$), 6.23 (1H, d, $J=1.8 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=3.9, 4.9 \text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=1.4, 3.9 \text{ Hz}$), 7.28–7.41 (6H, m), 7.53 (1H, dd, $J=1, 4, 4.9 \text{ Hz}$) .

(参考例 182)

[2-メチルー1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール

2-メチルー1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (0.75 g) および水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (4.0 mL) を用いて参考例 5 と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量 0.42 g、収率 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=5.4 \text{ Hz}$), 2.53 (3H, s), 4.48 (2H, d, $J=5.4 \text{ Hz}$), 6.19 (1H, s), 7.06–7.10 (2H, m), 7.22–7.26 (1H, m), 7.35–7.44 (4H, m), 7.49–7.54 (1H, m) .

(参考例 183)

[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルー1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール

5 5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-
1H-ピロール-3-カルボン酸エチル(2.70g)をテトラヒドロフラン
(30mL)に溶解し、-78℃に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム
の1.5mol/Lトルエン溶液(13.1mL)を滴下し、-78℃でさらに
10 2時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸(15mL)を加え、酢酸エチルで
希釈した。不溶物をセライトでろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=

2:3)にて精製し、表題化合物を油状物として得た(収量1.09g、収率4
5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (3H, s), 4.47 (2H, s),
6.15 (1H, s), 7.00 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.14-7.
27 (2H, m), 7.35-7.43 (4H, m), 7.48-7.61 (1
H, m)。

15 (参考例184)

[2,4-ジメチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロ
ール-3-イル]メタノール

2,4-ジメチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロ
ール-3-カルボン酸エチル(1.01g)および水素化ジイソブチルアルミニ
20 ウムの1.5mol/Lトルエン溶液(6.0mL)を用いて参考例5と同様の
操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た(収量0.84g、収率9
4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 1.
83 (3H, s), 2.56 (3H, s), 4.49 (2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$),
25 z), 7.11-7.43 (9H, m), 7.49-7.55 (1H, m)。

(参考例185)

[5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-4-プロピル-1H-ピロール

—3—イル] メタノール

5 —5—フェニル—1—(フェニルスルホニル)—4—プロピル—1H—ピロール—3—カルボン酸メチル (3.0 g)、及び水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (16.1 mL) を用いて参考例 5 と同様の操作を行い、表題化合物を淡赤色油状物として得た (収量 2.73 g、95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.71 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.26–1.50 (3H, m), 2.05–2.19 (2H, m), 4.59 (2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.99–7.02 (2H, m), 7.24–7.36 (7H, m), 7.43 (1H, s), 7.48–7.52 (1H, m)。

10 (参考例 186)

[4, 5—ジフェニル—1—(フェニルスルホニル)—1H—ピロール—3—イル] メタノール

15 4, 5—ジフェニル—1—(フェニルスルホニル)—1H—ピロール—3—カルボン酸メチル (439 mg) および水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (3.2 mL) を用いて参考例 5 と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量 361 mg、収率 88%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 4.49 (2H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 6.96–6.99 (2H, m), 7.04–7.07 (2H, m), 7.11–7.18 (5H, m), 7.23–7.37 (5H, m), 7.48–7.53 (1H, m), 7.60 (1H, s)。

(参考例 187)

[2—クロロ—5—フェニル—1—(フェニルスルホニル)—1H—ピロール—3—イル] メタノール

25 2—クロロ—5—フェニル—1—(フェニルスルホニル)—1H—ピロール—3—カルボン酸エチル (1.27 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) を -70°C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (7.6 mL) を少しずつ滴下した。 -70°C でさらに 1 時間攪拌した後、

反応液に 1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 7:3 → 1:1) で精製することにより、表題化合物を淡赤色結晶として得た (収量 882 mg、収率 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.47 (2H, s), 6.27 (1H, s), 7.39–7.47 (7H, m), 7.57–7.65 (3H, m).

(参考例 188)

[2-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール

2-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (390 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を -70°C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (3.5 mL) を少しずつ滴下した。 -70°C でさらに 1 時間攪拌した後、反応液に 1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 7:3 → 1:1) で精製することにより、表題化合物を淡赤色油状物として得た (収量 330 mg、収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.43 (2H, s), 6.06 (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 7.31–7.62 (10H, m).

(参考例 189)

[2-クロロ-4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール

2-クロロ-4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (250 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を -70°C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 m

5 0.1/Lトルエン溶液 (6 mL) を少しずつ滴下した。-70℃でさらに1時間
 攪拌した後、反応液に1 mol/L塩酸 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出
 した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮
 した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢
 酸エチル = 7 : 3 → 1 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物と
 して得た (収量 210 mg、収率 94%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.49 (2H, s), 7.31-7.51
 (7H, m), 7.60-7.68 (3H, m).

(参考例 190)

10 [4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール
 -3-イル] メタノール

4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール
 -3-カルボン酸エチル (60 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を
 -70℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5 mol/Lトルエ
 ン溶液 (0.5 mL) を少しずつ滴下した。-70℃でさらに1時間攪拌した後、
 15 反応液に1 mol/L塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液
 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル =
 7 : 3) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (収量 40
 20 mg、収率 75%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.60 (2H, br), 7.20-7.23
 (2H, m), 7.31-7.56 (9H, m).

(参考例 191)

25 2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒ
 ド

[2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メ
 タノール (6.35 g)、ジメチルスルホキシド (50 mL) およびトリエチル

アミン (25 mL) の混合物に三酸化硫黄・ピリジン錯体 (4.57 g) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2:1) で精製することにより、表題化合物を白色として得た (収量5.27 g、収率84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.55–7.61 (2H, m), 7.66–7.71 (1H, m), 7.85–7.88 (2H, m), 9.89 (1H, s).

(参考例192)

5-ブロモ-4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

[5-ブロモ-4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール (1.05 g)、テトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (54.3 mg)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (543 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (522 mg) を用いて参考例6と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量0.51 g、収率49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.62 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.55–7.63 (2H, m), 7.67–7.75 (1H, m), 7.96–8.00 (2H, m), 8.09 (1H, s), 9.81 (1H, s).

(参考例193)

5-ブロモ-1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

{5-ブromo-1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-イル}メタノール(4.88g)および三酸化硫黄・ピリジン錯体(2.19g)を用いて参考例191と同様の操作を行い、表題化合物を白色固体として得た(収量2.80g、収率58%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.12 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.86 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.26-8.30 (2H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 9.79 (1H, s).

(参考例194)

- 10 2-クロロ-5-フェニル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-フェニル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(300mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、室温でN-クロロコハク酸イミド(116mg)
15 を加え、24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を3%硫酸水素カリウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→4:1)で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た(収量200mg、収率61%)。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.55 (1H, s), 7.31-7.35 (2H, m), 7.38-7.50 (3H, m), 7.74-7.80 (4H, m), 9.94 (1H, s).

(参考例195)

- 1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-フェニル-1H
25 -ピロール-3-カルバルデヒド

{1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}メタノール(340mg)、テトラ-n-プロピル

アンモニウム ペルルテナート (17.7 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド (179 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (189 mg) を用いて参考例 6 と同様の操作を行い、表題化合物を茶色油状物として得た (収量 237 mg、収率 70%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (3H, s), 6.50 (1H, s), 7.17–7.21 (2H, m), 7.28–7.43 (6H, m), 7.51–7.55 (1H, m), 10.03 (1H, s).

(参考例 196)

- 5-フェニル-1- { [4- (トリフルオロメトキシフェニル) スルホニル] -
10 1H-ピロール-3-カルバルデヒド

- (5-フェニル-1- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-イル) メタノール (0.70 g) のアセトニトリル溶液 (15 mL) にテトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート (55 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド (0.69 g) およびモレキュラー
15 シーブス 4A 粉末 (0.45 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に酢酸エチルを加え、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1) にて精製し、表題化合物を結晶として得た (収量 0.42 g, 収率 60%)。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.59 (1H, s), 7.09–7.17 (4H, m), 7.27–7.44 (5H, m), 8.12 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 9.90 (1H, s).

(参考例 197)

- 5-フェニル-1- (2-チエニルスルホニル) -1H-ピロール-3-カルバ
25 ルデヒド

[5-フェニル-1- (2-チエニルスルホニル) -1H-ピロール-3-イル] メタノール (480 mg) のアセトニトリル溶液 (20 mL) にテトラ-n

ープロピルアンモニウム ペルルテナート (80 mg)、N-メチルモルホリン
N-オキシド (407 mg) 及びモレキュラーシーブス 4A 粉末 (500 mg)
を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈してセライトろ
過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

5 (展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1→3:2) で精製することにより、
表題化合物を無色結晶として得た (収量 272 mg、収率 57%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.
90 (1H, dd, J=4.9 Hz, 3.9 Hz), 7.05 (1H, dd, J
=3.9 Hz, 1.4 Hz), 7.24-7.45 (5H, m), 7.62 (1
10 H, dd, J=4.9 Hz, 1.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=1.8 Hz
z), 9.88 (1H, s)。

(参考例 198)

2-メチルー1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロ
ール-3-カルバルデヒド

15 [2-メチルー1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-
ピロール-3-イル] メタノール (307 mg)、テトラ-n-プロピルアンモ
ニウム ペルルテナート (26.4 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシ
ド (216 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (215 mg) を用いて
参考例 6 と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量 309
20 g、収率 76%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90 (3H, s), 6.50 (1H, s),
7.02-7.06 (2H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.37
-7.43 (4H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 10.01 (1H,
s)。

25 (参考例 199)

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルー1-(フェニルスルホニル)-1
H-ピロール-3-カルバルデヒド

〔5-（4-フルオロフェニル）-2-メチル-1-（フェニルスルホニル）-1H-ピロール-3-イル〕メタノール（1.08 g）をアセトニトリル（20 mL）に溶解し、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート（100 mg）、N-メチルモルホリン N-オキシド（0.52 g）およびモレキュラーシーブス 4A 粉末（1.00 g）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルに懸濁し、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=3：1）にて精製し、表題化合物を無色結晶として得た（収量0.71 g、収率66%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (3H, s), 6.46 (1H, s), 6.99 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.11-7.21 (2H, m), 7.37-7.46 (4H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 10.01 (1H, s).

(参考例200)

2, 4-ジメチル-5-フェニル-1-（フェニルスルホニル）-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

〔2, 4-ジメチル-5-フェニル-1-（フェニルスルホニル）-1H-ピロール-3-イル〕メタノール（0.84 g）、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート（57.3 mg）、N-メチルモルホリン N-オキシド（437 mg）およびモレキュラーシーブス 4A 粉末（422 mg）を用いて参考例6と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た（収量0.59 g、収率71%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.95 (3H, s), 2.88 (3H, s), 7.03-7.06 (2H, m), 7.26-7.42 (7H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 10.13 (1H, s).

(参考例201)

5-フェニル-1-（フェニルスルホニル）-4-プロピル-1H-ピロール-

3-カルバルデヒド

[5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-4-プロピル-1H-ピロール-3-イル] メタノール (2.73 g)、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート (142 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド (1.04 g) 及びモレキュラーシーブス 4A 粉末 (1.5 g) を用いて参考例 6 と同様の操作を行い、表題化合物を淡赤色油状物として得た (収量 1.33 g、収率 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.30-1.43 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.24-7.40 (7H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 8.08 (1H, s), 9.94 (1H, s).

(参考例 202)

4, 5-ジフェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

[4, 5-ジフェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール (352 mg)、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート (13.8 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド (159 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (177 mg) を用いて参考例 6 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量 250 mg、収率 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.93-6.96 (2H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.13-7.18 (5H, m), 7.26-7.35 (5H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 8.25 (1H, s), 9.86 (1H, s).

(参考例 203)

2-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

[2-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール (830 mg) のアセトニトリル溶液 (50 mL) にテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (84 mg)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (484 mg) 及びモレキュラーシーブス 4A 粉末 (2.0 g) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈してセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (収量440 mg、収率53%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.52 (1H, s), 7.32-7.52 (7H, m), 7.62-7.69 (3H, m), 9.93 (1H, s).

(参考例204)

2-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

[2-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタノール (330 mg) のアセトニトリル溶液 (20 mL) にテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (53 mg)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (270 mg) 及びモレキュラーシーブス 4A 粉末 (500 mg) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈してセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (収量110 mg、収率34%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.32 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.35-7.52 (5H, m), 7.62-7.69 (3H, m), 9.87 (1H, s).

(参考例205)

2-クロロ-4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H

ーピロールー 3-カルバルデヒド

[2-クロロ-4-フルオロ-5-フェニルー 1-(フェニルスルホニル)-
1H-ピロールー 3-イル] メタノール (210 mg) のアセトニトリル溶液
(15 mL) にテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (31 m
5 g)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (156 mg) 及びモレキュラーシ
ーブス 4A 粉末 (500 mg) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を酢
酸エチルで希釈してセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=90:10
→85:15) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (収
10 量 140 mg、収率 67%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.28-7.36 (2H, m), 7.42-
7.55 (5H, m) 7.66-7.71 (3H, m), 9.92 (1H, s).
(参考例 206)

4-フルオロ-5-フェニルー 1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロールー
15 3-カルバルデヒド

[4-フルオロ-5-フェニルー 1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロー
ルー 3-イル] メタノール (40 mg) のアセトニトリル溶液 (10 mL) にテ
トラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (21 mg)、*N*-メチルモ
ルホリン *N*-オキシド (82 mg) 及びモレキュラーシーブス 4A 粉末 (1.
20 0 g) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈してセラ
イトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:3) で精製することにより、表
題化合物を無色油状物として得た (収量 10 mg、収率 25%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.14-7.17 (2H, m), 7.33-
25 7.61 (8H, m) 7.95 (1H, d, J=5.0 Hz), 9.91 (1H,
s).

(参考例 207).

5-ブロモ-4-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルを用いて、参考例49と同様の操作を行い、表題化合物を無
5 色固体として得た(1.78g、収率54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 7.50–7.62 (3H, m), 7.91–7.96 (2H, m), 8.04 (1H, s), 9.77 (1H, s).

(参考例208)

10 4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(1.78g)、フェニルボロン酸(1.37g)、ジクロロ
[ビス(トリフェニルホスフィン)]パラジウム(0.19g)および炭酸ナト
リウム(1.72g)の1,2-ジメトキシエタン(30mL)-水(10m
15 L)懸濁液を100°Cで1時間攪拌した。8mol/L水酸化ナトリウム水溶液
(15mL)を加え、90°Cで3時間攪拌した。冷却後、酢酸エチルで抽出した。
抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチ
ル=9:1→1:1)にて精製し、得られた固形物をヘキサンで洗浄することに
20 より、表題化合物を淡黄色固体として得た(収量815mg、収率69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 7.34–7.48 (6H, m), 8.58 (1H, br), 9.91 (1H, s).

(参考例209)

5-ブロモ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

25 5-ブロモ-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(4.16g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に水素
化ジイソブチルアルミニウムの1.5mol/Lトルエン溶液(26mL)を一

78℃で加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に水(100 mL)を加え、0℃でさらに1時間攪拌し、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物、ジメチルスルホキシド(25 mL)およびトリエチルアミン(13 mL)の混合物に三酸化硫黄・ピリジン錯体(2.20 g)を加え、混合物を1時間攪拌した。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製することにより、表題化合物を白色固体として得た(収量1.24 g、収率59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.65–6.67 (1H, m), 7.38–7.40 (1H, m), 8.80 (1H, br s), 9.71 (1H, s).

(参考例210)

2-メチル-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

2-メチル-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル(588 mg)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を-78℃に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5 mol/Lトルエン溶液(3.00 mL)を滴下した。滴下終了後、-78℃で30分間、室温で30分間攪拌し、1 mol/L塩酸(10 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のアセトニトリル溶液(10 mL)を0℃に冷却し、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート(53 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド(358 mg)およびモレキュラーシーブス4A粉末(1.0 g)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチル(30 mL)に懸濁し、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル

ル＝9：1→2：1）にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（収量250mg、収率48%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ：2.30 (3H, s), 2.89 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.10–7.40 (9H, m), 10.01 (1H, s).

(参考例211)

1-[(2-メチル-5-ピリミジン)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

窒素雰囲気下、1-[(2-メチル-5-ピリミジン)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (280mg) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液を-78℃に冷却し、攪拌しながら、1.5mol/L ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (3.0mL) を加えた。同温度で15分間攪拌後、30分間かけて-40℃に昇温させた。水 (50mL) を加え、同温度で5分攪拌後、10分間かけて0℃に昇温させた。酢酸エチル (30mL) を加え、同温度で15分攪拌後、室温で20分間攪拌した。ゲル状混合物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液から有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (50mL) に溶解し、二酸化マンガ (75%化学処理品、3.0g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→1：1) にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た（収量150mg、収率61%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ：2.78 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.21–7.26 (2H, m), 7.36–7.51 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.40 (2H, s), 9.90 (1H, s).

(参考例212)

4-メチルー1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニルー1H-ピロール-3-カルバルデヒド

- 窒素雰囲気下、4-メチルー1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニルー1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (2.48 g) のテトラヒドロフラン溶液 (60 mL) を -78°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (13 mL) を 15 分間かけて滴下し、-78°C でさらに 30 分間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸 (60 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル溶液 (100 mL) に溶解し、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート (0.21 g)、N-メチルモルホリン N-オキシド水和物 (1.31 g) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (6.0 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル (300 mL) を加え、懸濁液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 3:1) にて精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (収量 1.76 g、収率 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 2.25 (3H, s), 6.99–7.43 (9H, m), 8.05 (1H, s), 9.96 (1H, s).

20 (参考例 213)

1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-4-メチルー5-フェニルー1H-ピロール-3-カルバルデヒド

- 窒素雰囲気下、1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-4-メチルー5-フェニルー1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.48 g) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) を -78°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (7.9 mL) を 15 分間かけて滴下し、-78°C でさらに 30 分間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸 (40 mL)

L)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル溶液 (60 mL) に溶解し、テトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (0.14 g)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド水和物 (0.80 g) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (4.0 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル (200 mL) を加え、懸濁液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→3:1) にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た (収量 721 mg、収率 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (3H, s), 6.96–7.04 (4H, m), 7.26–7.42 (5H, m), 8.04 (1H, s), 9.96 (1H, s).

(参考例 214)

2-メチル-5-フェニル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1*H*-ピロール-3-カルバルデヒド

2-メチル-5-フェニル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1*H*-ピロール-3-カルボン酸エチル (980 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) を -78°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (5.3 mL) を 10 分間かけて滴下し、2 時間かけて 0°C に昇温した。水 (100 mL)、酢酸エチル (20 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応物をセライトろ過し、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル溶液 (25 mL) に溶解し、テトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (93 mg)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド水和物 (466 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (500 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル (30 mL) を加え、セライトろ過し、

セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→1：1）にて精製し、表題化合物を黄色油状物として得た（収量235mg、収率27%）。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.93 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.18–7.42 (6H, m), 7.59–7.64 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.77–8.79 (1H, m), 10.03 (1H, s).

(参考例215)

4-クロロ-2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-
10 ピロール-3-カルバルデヒド

4-クロロ-2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-
-ピロール-3-カルボン酸エチル (610mg)、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5mol/Lトルエン溶液 (6.0mL)、テトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (53mg)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (195mg) 及びモレキュラーシーブス4A粉末 (300mg) を用いて
15 参考例49と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色固体として得た（収量301mg、収率55%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (3H, s), 7.13–7.16 (2H, m), 7.33–7.46 (7H, m), 7.57–7.62 (1H, m), 10.1 (1H, s).
20

(参考例216)

5-ブチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-ブチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸
25 エチル (780mg) を用いて参考例212と同様の操作を行い、表題化合物を無色固体として得た（収量553mg、収率82%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84–0.89 (3H, m), 1.26–

1. 50 (2H, m), 1. 48–1. 57 (2H, m), 2. 59–2. 65 (2H, m), 6. 43 (1H, m), 7. 55–7. 60 (2H, m), 7. 66–7. 71 (1H, m), 7. 82–7. 84 (2H, m), 7. 95 (1H, s), 9. 81 (1H, s).

5 (参考例 2 1 7)

5-シクロヘキシル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-シクロヘキシル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (640 mg) を用いて参考例 2 1 2 と同様の操作を行い、表題
10 化合物を固形物として得た (収量 424 mg, 収率 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 14–1. 28 (6H, m), 1. 60–1. 72 (4H, m), 2. 82 (1H, m), 6. 44 (1H, s), 7. 54–7. 59 (2H, m), 7. 64–7. 67 (1H, m), 7. 80–7. 83 (2H, m), 7. 91 (1H, s), 9. 81 (1H, s).

15 (参考例 2 1 8)

5-シクロプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-シクロプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (406 mg) を用いて参考例 2 1 2 と同様の操作を行い、表題
20 化合物を油状物として得た (収量 247 mg, 収率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 32–0. 38 (2H, m), 0. 73–0. 79 (2H, m), 2. 01–2. 06 (1H, m), 6. 24 (1H, s), 7. 54–7. 59 (2H, m), 7. 66–7. 71 (1H, m), 7. 88–7. 90 (2H, m), 7. 96 (1H, s), 9. 79 (1H, s).

25 (参考例 2 1 9)

1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (100 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、47 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (257 mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化[3-(メチルスルホニル)ベンゼン]スルホニル (223 mg) を加え、更に15時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:3→1:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量160 mg、収率70%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.98 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 7.92-7.94 (1H, m), 8.10-8.13 (2H, m), 9.90 (1H, s)。

(参考例220)

1-{[3-(エチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (171 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、58 mg)、15-クラウン-5 (264 mg) および塩化[3-(エチルスルホニル)ベンゼン]スルホニル (322 mg) を用いて参考例219と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量348 mg、収率86%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.03 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.61 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 7.91-7.92 (1H, m), 8.05-8.09 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=

2. 1 Hz), 9.91 (1H, s).

(参考例 221)

1- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルスルホニル) -
5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5 5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (171 mg)、水素化
ナトリウム (60%油性、72 mg)、15-クラウン-5 (330 mg) およ
び塩化 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-スルホニル (352
mg) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物と
して得た (収量 258 mg、収率 70%)。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.22-4.30 (4H, m), 6.56
(1H, d, J=2.1 Hz), 6.71-6.85 (3H, m), 7.18-
7.22 (2H, m), 7.30-7.44 (3H, m), 8.06 (1H, d,
J=2.1 Hz), 9.87 (1H, s).

(参考例 222)

15 2- [(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニ
ル] ベンゾニトリル

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (171 mg)、水素化
ナトリウム (60%油性、72 mg)、15-クラウン-5 (330 mg) およ
び塩化 (2-シアノベンゼン) スルホニル (302 mg) を用いて参考例 219
20 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 253 mg、
収率 75%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.62 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.
04-7.09 (2H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.32-7.
42 (2H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.75-7.79 (1
25 H, m), 8.35 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.93 (1H, s).

(参考例 223)

4- [(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニ

ル] ベンゾニトリル

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (171 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、72 mg)、15-クラウン-5 (330 mg) および塩化 (4-シアノベンゼン) スルホニル (302 mg) を用いて参考例 219
5 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 303 mg、収率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.60 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.13-7.16 (2H, m), 7.30-7.46 (5H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 9.90 (1H,
10 s)。

(参考例 224)

2-[(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸メチル

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (513 mg)、水素化
15 ナトリウム (60%油性、216 mg)、15-クラウン-5 (990 mg) および 2-(クロロスルホニル) 安息香酸メチル (1.06 g) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 66.4 mg、収率 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88 (3H, s), 6.59 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.14-7.26 (5H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.92 (1H, s)。
20

(参考例 225)

3-[(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸メチル
25

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1.32 g)、水素化ナトリウム (60%油性、444 mg)、15-クラウン-5 (2.04 g) お

よび 3- (クロロスルホニル) 安息香酸メチル (2.17 g) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 1.96 g、収率 69%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.92 (3H, s), 6.57 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.96-7.97 (1H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 9.90 (1H, s).

(参考例 226)

10 2-フルオロ-4- [(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] ベンゾニトリル

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (172 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、61.4 mg)、15-クラウン-5 (0.30 mL) および塩化 (4-シアノ-3-フルオロベンゼン) スルホニル (433 mg) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量 283 mg、収率 79%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.35 (d; 1H, J=1.8 Hz), 7.06-7.09 (1H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.91 (1H, s).

(参考例 227)

2-クロロ-4- [(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] ベンゾニトリル

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (175 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、63.6 mg)、15-クラウン-5 (0.31 mL) および塩化 (3-クロロ-4-シアノベンゼン) スルホニル (675 mg) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た

(収量 310 mg、収率 82%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.63 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.16–7.20 (2H, m), 7.30–7.40 (4H, m), 7.46–7.52 (1H, m), 7.63–7.66 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.91 (1H, s).

(参考例 228)

1-[(1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエン-6-イル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (172 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、61.6 mg)、15-クラウン-5 (0.30 mL) および塩化 6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン)スルホニル 1, 1-ジオキシド (394 mg) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量 116 mg、収率 29%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.39–3.44 (2H, m), 3.50–3.55 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.17–7.20 (2H, m), 7.34–7.39 (3H, m), 7.45–7.54 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.89 (1H, s).

(参考例 229)

20 1-(1, 3-ベンゾチアゾール-6-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (135 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、38.3 mg)、15-クラウン-5 (0.18 mL) および塩化 6-ベンゾチアゾールスルホニル (206 mg) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量 248 mg、収率 85%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.

0.8–7.11 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.38–7.43 (1H, m), 7.49–7.52 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.23 (1H, s), 9.90 (1H, s).

5 (参考例230)

1- (1-ベンゾチエン-2-イルスルホニル) -5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (100 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、47 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (257 mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化2-ベンゾチオフェンスルホニル (204 mg) を加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→3:2) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (収量180 mg、収率84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.59 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.18–7.32 (5H, m), 7.40–7.54 (3H, m), 7.67–7.80 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 9.89 (1H, s).

(参考例231)

1- { [4- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル } -5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (140 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (14 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、66 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (361 mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化 [4- (メチルスルホニル) ベンゼン] スルホニル

(313 mg) を加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝7：3→1：1）で精製し、酢酸エチル・ジイソプロピルエーテル混液（1：1）から結晶化することにより、表題化合物を黄色結晶として得た（収量67 mg、収率21%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (3H, s), 6.61 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.14–7.17 (2H, m), 7.30–7.35 (2H, m), 7.41–7.52 (3H, m), 7.87–7.91 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.90 (1H, s).

(参考例232)

1-[(3-アセチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (200 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、94 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (514 mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化(3-アセチルベンゼン)スルホニル (384 mg) を加え、更に2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝7：3）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（収量200 mg、収率48%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.14–7.17 (2H, m), 7.26–7.33 (2H, m), 7.38–7.56 (3H, m), 7.78–7.78 (1H, m), 8.11–8.14 (2H, m), 9.90 (1H, s).

(参考例233)

1 — [(3-ニトロフェニル) スルホニル] — 5-フェニル-1H-ピロール-
3-カルバルデヒド

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (520 mg) のテトラ
ヒドロフラン溶液 (40 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、364
5 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (2.0 g) を滴下して
30分間攪拌した後、塩化(3-ニトロベンゼン) スルホニル (1.35 g) を
加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出
した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮
した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢
10 酸エチル = 4:1 → 2:3) で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化する
ことにより、表題化合物を淡黄色結晶として得た (収量 810 mg、収率 7
5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.61 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.
13-7.16 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.40-7.
15 46 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.64-7.68 (1
H, m), 8.06-8.07 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.37-8.41 (1H, m), 9.91 (1H, s).

(参考例 234)

5-フェニル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-
20 カルバルデヒド

アルゴン雰囲気下、5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (3
42 mg) を無水テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら
水素化ナトリウム (60%油性、240 mg) を加えた。同温度で15分間攪
拌した後、15-クラウン-5 (1.21 mL) を加え、さらに同温度で15分
25 間攪拌した。塩化ピリジン-3-イルスルホニル 塩酸塩 (642 mg) を加え、
さらに同温度で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、

溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝１９：１→１：１）で精製することにより、表題化合物を褐色固体として得た（収量４７０ｍｇ、収率７５％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.60 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.15–7.19 (2H, m), 7.25–7.37 (3H, m), 7.42–7.48 (1H, m), 7.53–7.57 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.49–8.50 (1H, m), 8.74–8.76 (1H, m), 9.90 (1H, s).

(参考例 235)

- 10 1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

アルゴン雰囲気下、5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド（１７１ｍｇ）を無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、室温で攪拌しながら水素化ナトリウム（６０％油性、２００ｍｇ）を加えた。同温度で１５分間攪拌した後、１５-クラウン-５（１．０１ｍＬ）を加え、さらに同温度で１５分間攪拌した。塩化６-メトキシピリジン-3-イルスルホニル（６２３ｍｇ）を加え、さらに同温度で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝１９：１→１：１）で精製することにより、表題化合物を油状物として得た（収量５９ｍｇ、収率１７％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 6.59–6.62 (2H, m), 7.19–7.44 (6H, m), 8.08–8.10 (2H, m), 9.88 (1H, s).

- 25 (参考例 236)

1-(6-クロロピリジン-3-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

アルゴン雰囲気下、5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (514 mg) を無水テトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら水素化ナトリウム (60%油性、180 mg) を加えた。同温度で15分間攪拌した後、15-クラウン-5 (0.90 mL) を加え、さらに同温度で15分間攪拌した。塩化6-クロロピリジン-3-イルスルホニル (827 mg) を加え、さらに同温度で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→7:3) で精製することにより、表題化合物を油状物として得た (収量762 mg、収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.62 (1H, s), 7.19–7.49 (7H, m), 8.09 (1H, s), 8.24–8.26 (1H, m), 8.90 (1H, s).

(参考例237)

1-(2-クロロピリジン-3-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (514 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、180 mg)、15-クラウン-5 (0.90 mL) および2-クロロ-3-ピリジンスルホニルクロリド (716 mg) を用いて参考例234と同様の条件で反応を行い、表題化合物をアモルファスとして得た (収量716 mg、収率69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.64 (1H, s), 6.70–6.90 (1H, m), 7.05–7.08 (2H, m), 7.15–7.18 (2H, m), 7.26–7.32 (1H, m), 7.55–7.59 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.44–8.46 (1H, m), 9.94 (1H, s).

(参考例238)

1-(2-クロロピリミジン-5-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピ

ロールー 3-カルバルデヒド

5-フェニルー 1H-ピロールー 3-カルバルデヒド (342 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、120 mg)、15-クラウン-5 (0.60 mL) および 2-クロロ-5-ピリミジンスルホニルクロリド (554 mg) を用いて
 5 参考例 234 と同様の条件で反応を行い、表題化合物を黄色固形物として得た (収量 390 g、収率 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.68 (1H, s), 7.22–7.26 (2H, m), 7.39–7.52 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.35 (2H, s), 9.91 (1H, s).

10 (参考例 239)

1-[(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -5-フェニルー 1H-ピロールー 3-カルバルデヒド

5-フェニルー 1H-ピロールー 3-カルバルデヒド (171 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、60 mg)、15-クラウン-5 (0.30 mL) および塩化 6-クロロ-5-メチルピリジン-3-スルホニル (270 mg) を用いて参考例 234 と同様の条件で反応を行い、表題化合物を固形物として得た
 15 (収量 244 mg、収率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.20–7.26 (3H, m), 7.35–7.49 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, m), 9.90 (1H, s).

(参考例 240)

5-(2-フルオロフェニル) -1- { [3-(メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロールー 3-カルバルデヒド

5-(2-フルオロフェニル) -1H-ピロールー 3-カルバルデヒド (475 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (48 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、302 mg) を加えて 30 分間攪拌した。15-クラウン-5 (1.66 g) を滴下して 30 分間攪拌した後、塩化 [3-(メチルスルホニル) ベン

ゼン] スルホニル (1.28 g) を加え、更に15時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:3→2:3) で精製した後、
 5 ジイソプロピルエーテル・酢酸エチル混液 (4:1) から結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量576 mg、収率56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.97–7.02 (1H, m), 7.19–7.22 (2H, m), 7.43–7.50 (1H, m), 7.63–7.75 (2H, m),
 10 7.99–8.00 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.16–8.19 (1H, m), 9.91 (1H, s).

(参考例241)

1 – { [3 – (エチルスルホニル) フェニル] スルホニル} – 5 – (2-フルオロフェニル) – 1H-ピロール – 3-カルバルデヒド

15 5 – (2-フルオロフェニル) – 1H-ピロール – 3-カルバルデヒド (147 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、45 mg)、15-クラウン-5 (205 mg) および塩化 [3 – (エチルスルホニル) ベンゼン] スルホニル (250 mg) を用いて参考例219と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量181 mg、収率55%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.08 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.95–7.02 (1H, m), 7.18–7.21 (2H, m), 7.43–7.50 (1H, m), 7.62–7.72 (2H, m), 7.16–7.97 (1H, m), 8.12–8.15 (2H, m), 9.91 (1H, s).

25 (参考例242)

2 – { [2 – (2-フルオロフェニル) – 4-ホルミル – 1H-ピロール – 1-イル] スルホニル} ベンゾニトリル

5 — (2-フルオロフェニル) — 1H-ピロール-3-カルバルデヒド (284 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (28 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、181 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (992 mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化(2-シアノベンゼン)スルホン
 5 ル (606 mg) を加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 2:3) で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量410 mg、収率77%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.70 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.83–6.89 (1H, m), 7.08–7.18 (2H, m), 7.32–7.52 (3H, m), 7.70–7.75 (1H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 9.94 (1H, s).

(参考例243)

15 4- { [2- (2-フルオロフェニル) — 4-ホルミル-1H-ピロール-1-イル] スルホン} ベンゾニトリル

5 — (2-フルオロフェニル) — 1H-ピロール-3-カルバルデヒド (284 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (28 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、181 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (992 mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化(4-シアノベンゼン)スルホン
 20 ル (606 mg) を加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 2:3) で精製することにより、表題化合物
 25 物を無色結晶として得た (収量420 mg、収率79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.69 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.98–7.04 (1H, m), 7.16–7.18 (2H, m), 7.42–7.

4.9 (1H, m), 7.51–7.54 (2H, m), 7.67–7.71 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.90 (1H, s).

(参考例 244)

5 – (2-フルオロフェニル) – 1 – [(2-フルオロフェニル) スルホニル]
5 – 1H-ピロール – 3-カルバルデヒド

5 – (2-フルオロフェニル) – 1H-ピロール – 3-カルバルデヒド (250 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (25 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性, 106 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (583 mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化(2-フルオロベンゼン) スルホニル (386 mg) を加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 3:2) で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 360 mg、収率 78%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.67 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.86–6.92 (1H, m), 7.03–7.23 (5H, m), 7.33–7.41 (1H, m), 7.59–7.66 (1H, m), 8.21–8.22 (1H, m), 9.91 (1H, s).

(参考例 245)

20 5 – (2-フルオロフェニル) – 1 – (ピリジン-3-イルスルホニル) – 1H-ピロール – 3-カルバルデヒド

5 – (2-フルオロフェニル) – 1H-ピロール – 3-カルバルデヒド (475 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (96 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性, 503 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (2.77 g) を滴下して30分間攪拌した後、塩化ピリジン-3-イルスルホニル 塩酸塩 (1.35 g) を加え、更に3時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝7：3→2：3）で精製した後、ジイソプロピルエーテルー酢酸エチル（4：1）から結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量680mg、収率82%）。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.68 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$) , 6.99–7.05 (1H, m) , 7.16–7.19 (2H, m) , 7.35–7.39 (1H, m) , 7.45–7.51 (1H, m) , 7.69–7.73 (1H, m) , 8.14 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$) , 8.58–8.59 (1H, m) , 8.81–8.83 (1H, m) , 9.91 (1H, s) .

10 (参考例246)

1 – { [3 – (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} – 5 – [2 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 1H-ピロール – 3-カルバルデヒド

5 – [2 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 1H-ピロール – 3-カルバルデヒド (240mg) のテトラヒドロフラン溶液 (24mL) に室温で水素化
 15 ナトリウム (60%油性、121mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (663mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化 [3 – (メチルスルホニル) ベンゼン] スルホニル (512mg) を加え、更に2時間攪拌した。
 反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカ
 20 ラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝7：3→1：1）で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量340mg、収率74%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00 (3H, s) , 6.68–6.68 (1H, m) , 7.46–7.48 (1H, m) , 7.59–7.70 (5H, m) , 7.94–7.94 (1H, m) , 8.14–8.18 (2H, m) , 9.92 (1H, s)

(参考例247)

1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (240 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (36 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、201 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (1.11 g) を滴下して30分間攪拌した後、塩化ピリジン-3-イルスルホニル 塩酸塩 (537 mg) を加え、更に3時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:3) で精製した後、ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量380 mg、収率約100%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.69 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.61-7.69 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.81 (1H, m), 9.91 (1H, s).

(参考例248)

5- (2-メチルフェニル) -1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-カルバルデヒド

20 5- (2-メチルフェニル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (150 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、98 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (540 mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化 [3- (メチルスルホニル) ベンゼン] スルホニル (413 mg) を加え、更に1時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル=1:4から結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として

得た (収量 309 mg、収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s), 3.03 (3H, s),
6.56 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.85–6.88 (1H, m), 7.
09–7.18 (2H, m), 7.33–7.38 (1H, m), 7.57–7.
5 65 (2H, m), 7.98–7.99 (1H, m), 8.14–8.18 (2
H, m), 9.92 (1H, s).

(参考例 249)

1 – (フェニルスルホニル) – 5 – (ピリジン – 2 – イル) – 1H – ピロール –
3 – カルバルデヒド

10 5 – (ピリジン – 2 – イル) – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド (80 m
g) のテトラヒドロフラン溶液 (16 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%
油性、56 mg) を加えて 30 分間攪拌した。15 – クラウン – 5 (307 m
g) を滴下して 30 分間攪拌した後、塩化ベンゼンスルホニル (165 mg) を
加え、更に 1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出
15 した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮
した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン – 酢
酸エチル = 4 : 1 \rightarrow 1 : 1) で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化する
ことにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 85 mg、収率 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.86 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.
20 25–7.29 (1H, m), 7.50–7.55 (3H, m), 7.61–7.
67 (1H, m), 7.70–7.76 (1H, m), 7.83–7.87 (2
H, m), 8.17 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.43–8.46 (1H,
m), 9.90 (1H, s).

(参考例 250)

25 1 – [(3, 4 – ジフルオロフェニル) スルホニル] – 5 – (ピリジン – 2 – イ
ル) – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド

5 – (ピリジン – 2 – イル) – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド (80 m

g) のテトラヒドロフラン溶液 (16 mL) に室温で水素化ナトリウム (60% 油性、56 mg) を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5 (307 mg) を滴下して30分間攪拌した後、塩化3, 4-ジフルオロベンゼンスルホン (198 mg) を加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、
 5 酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1) で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量114 mg、収率70%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.88 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.29–7.38 (2H, m), 7.51–7.55 (1H, m), 7.72–7.80 (2H, m), 7.85–7.92 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.46–8.49 (1H, m), 9.90 (1H, s).

(参考例251)

15 1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イルスルホン)-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (185 mg)、水素化ナトリウム (60% 油性、116 mg)、15-クラウン-5 (881 mg) および塩化2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-スル
 20 ホニル (516 mg) を用いて参考例219と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た (収量295 mg、収率77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (3H, s), 4.22–4.31 (4H, m), 6.75–6.82 (3H, m), 7.04–7.07 (2H, m), 7.30–7.46 (3H, m), 8.00 (1H, s), 9.93 (1
 25 H, s).

(参考例252)

1-[(2, 5-ジメトキシフェニル) スルホン]-4-メチル-5-フェニ

ルー 1 H-ピロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1 H-ピロール-3-カルバルデヒド (185 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、72 mg)、15-クラウン-5 (330 mg) および塩化2, 5-ジメトキシベンゼンスルホン (355 mg) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色粉末として得た (収量 330 mg、収率 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.56 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 6.83-6.89 (3H, m), 7.02-7.06 (1H, m), 7.17-7.32 (3H, m), 8.11 (1H, s), 9.96 (1H, s).

(参考例 253)

1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルスルホン)-4-メチル-5-フェニル-1 H-ピロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1 H-ピロール-3-カルバルデヒド (185 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、72 mg)、15-クラウン-5 (330 mg) および塩化2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-スルホン (352 mg) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 391 mg、収率約 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (3H, s), 4.22-4.31 (4H, s), 6.72-6.82 (3H, m), 7.04-7.07 (2H, s), 7.30-7.43 (3H, s), 8.00 (1H, s), 9.94 (1H, s).

(参考例 254)

4-メチル-1-{[3-(メチルスルホン)フェニル]スルホン}-5-フェニル-1 H-ピロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1 H-ピロール-3-カルバルデヒド (185 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、60 mg)、15-クラウン-5 (0.

30 mL) および塩化 [3 - (メチルスルホニル) ベンゼン] スルホニル (331 mg) を用いて参考例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を固形物として得た (収量 191 mg、収率 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (3H, s), 3.01 (3H, s),
5 7.01–7.04 (2H, m), 7.31–7.60 (5H, m), 7.92
(1H, m), 8.06 (1H, s), 8.12–8.14 (1H, m), 9.
98 (1H, s).

(参考例 255)

4-メチル-5-フェニル-1-(3-チエニルスルホニル)-1H-ピロール
10 -3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (185 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、60 mg)、15-クラウン-5 (0.
30 mL) および塩化 (3-チエニル) スルホニル (237 mg) を用いて参考
例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を固形物として得た (収量 290 mg、
15 収率 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04 (3H, s), 6.91–6.93
(1H, s), 7.06–7.09 (2H, m), 7.26–7.41 (5H,
m), 8.03 (1H, s), 9.96 (1H, s).

(参考例 256)

20 4-メチル-5-フェニル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピ
ロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (185 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性、60 mg) を加えて室温で 15 分間攪拌した。15-クラウン-5 (0.3
25 0 mL) を加えて同温度でさらに 15 分攪拌した後、3-ピリジンスルホニルクロリド 塩酸塩 (231 mg) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→1：1）にて精製し、表題化合物を無色固体として得た（収量172mg、収率53%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.03 (3H, s), 7.01-7.04 (2H, m), 7.26-7.55 (5H, m), 8.07 (1H, s), 8.47 (1H, m), 8.75-8.78 (1H, m), 9.97 (1H, s).

(参考例257)

4-メチル-5-フェニル-1-(ピリジン-2-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (185mg)、水素化ナトリウム (60%油性、60mg)、15-クラウン-5 (0.30mL) および2-ピリジンスルホニルクロリド (231mg) を用いて参考例256と同様の条件で反応を行い、表題化合物を非晶質として得た（収量262mg、収率80%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.03 (3H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.21-7.49 (5H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.64-8.65 (1H, m), 9.98 (1H, s).

(参考例258)

1-[(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル]-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (185mg)、水素化ナトリウム (60%油性、60mg)、15-クラウン-5 (0.30mL) および(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニルクロリド (253mg) を用いて参考例256と同様の条件で反応を行い、表題化合物を無色固体として得た（収量294mg、収率86%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (3H, s), 2.33 (3H, s),

3. 40 (3H, s), 6. 48 (1H, s), 7. 11–7. 14 (2H, m), 7. 26–7. 41 (3H, m), 8. 08 (1H, s), 9. 93 (1H, s).

(参考例 259)

5 1 – [(5-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル] – 4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (185 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、60 mg)、15-クラウン-5 (0. 30 mL) および (5-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニルクロリド (298 mg) を用いて参考例 256 と同様の条件で反応を行い、表題化合物を油状物として得た (収量 379 mg、収率約 100%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 74 (3H, s), 2. 04 (3H, s), 3. 69 (3H, s), 7. 04–7. 07 (2H, m), 7. 28–7. 38 (3H, m), 8. 09 (1H, s), 9. 96 (1H, s).

15 (参考例 260)

1 – [(2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル) スルホニル] – 4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (185 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、60 mg)、15-クラウン-5 (0. 30 mL) および (2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル) スルホニルクロリド (275 mg) を用いて参考例 256 と同様の条件で反応を行い、表題化合物を油状物として得た (収量 27. 8 mg、収率 8%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 05 (3H, s), 2. 10 (3H, s), 2. 59 (3H, s), 7. 07–7. 10 (2H, m), 7. 31–7. 40 (3H, m), 8. 02 (1H, s), 9. 96 (1H, s).

25 (参考例 261)

5 – (2-フルオロフェニル) – 4-メチル-1 – (ピリジン-3-イルスルホ

ニル) - 1 H-ピロール- 3 -カルバルデヒド

5 5 - (2 -フルオロフェニル) - 4 -メチル- 1 H-ピロール- 3 -カルバル
デヒド (3 0 1 m g) 、水素化ナトリウム (6 0 %油性、1 7 9 m g) 、1 5 -
クラウン- 5 (0 . 8 8 m L) および塩化ピリジン- 3 -イルスルホニル (4 7
6 m g) を用いて参考例 2 5 6 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶とし
て得た (収量 4 4 0 m g 、収率 8 7 %) 。

¹ H-NMR (C D C l ₃) δ : 2 . 0 2 (3 H , s) , 6 . 9 8 - 7 . 0 4
(1 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 3 3 - 7 . 3 8 (1 H ,
m) , 7 . 4 3 - 7 . 5 1 (1 H , m) , 7 . 6 5 - 7 . 6 9 (1 H , m) , 8 .
10 0 9 (1 H , s) , 8 . 5 4 - 8 . 5 5 (1 H , m) , 8 . 8 0 - 8 . 8 2 (1
H , m) , 9 . 9 8 (1 H , s) .

(参考例 2 6 2)

2 - [(2 -ブromo- 4 -ホルミル- 1 H-ピロール- 1 -イル) スルホニル]
ベンゾニトリル

15 5 -ブromo- 1 H-ピロール- 3 -カルバルデヒド (8 0 1 m g) 、水素化ナ
トリウム (6 0 %油性、2 8 2 m g) 、1 5 -クラウン- 5 (1 . 5 7 g) およ
び塩化 (2 -シアノベンゼン) スルホニル (1 . 4 3 g) を用いて参考例 1 4 6
と同様の操作を行い、表題化合物を白色固体として得た (収量 1 . 0 9 g 、収率
7 0 %) 。

20 ¹ H-NMR (C D C l ₃) δ : 6 . 7 9 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 7 .
8 5 - 7 . 9 6 (3 H , m) , 8 . 3 4 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 8 . 4
4 - 8 . 4 9 (1 H , m) , 9 . 8 1 (1 H , s) .

(参考例 2 6 3)

2 -メチル- 1 H-ピロール- 3 -カルバルデヒド

25 2 -メチル- 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H-ピロール- 3 -カルバルデ
ヒド (4 . 5 9 g) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) およびメタノール (5 m
L) 溶液に 8 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 m L) を 0 °C で加え、

反応液を同温度で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=2:1）で精製することにより、表題化合物を白色固体として得た（収量1.06 g、収率54%）。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.56 (3H, s), 6.58-6.59 (1H, m); 6.65-6.67 (1H, m), 8.52 (1H, br s), 9.89 (1H, s).

(参考例264)

10 2-メチル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

2-メチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1.10 g)、水素化ナトリウム (60%油性、1.20 g)、15-クラウン-5 (6.0 mL) および塩化ピリジン-3-イルスルホニル (3.22 g) を用いて参考例146と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た（収量1.10 g、収率44%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.66 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.34 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 8.09-8.13 (1H, m), 8.89-8.91 (1H, m), 9.10-9.11 (1H, m), 9.90 (1H, s).

(参考例265)

5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (2.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にN-ブロモコハク酸イミド (1.56 g) を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝3：1）で精製することにより、表題化合物を白色固体として得た（収量2.28 g、収率86%）。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.86 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.57–7.62 (2H, m), 7.68–7.73 (1H, m), 7.94–7.97 (2H, m), 9.90 (1H, s)

(参考例266)

5-ブロモ-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロ
10 ール-3-カルバルデヒド

2-メチル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (974 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (1.17 g) を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素
15 ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝2：1）で精製することにより、表題化合物を白色結晶として得た（収量675 mg、収率53%）。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (3H, s), 6.18 (1H, s), 7.53–7.57 (1H, m), 8.21–8.26 (1H, m), 8.91–8.93 (1H, m), 9.17–9.18 (1H, m), 9.92 (1H, s).

(参考例267)

2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-5-(3-ピリジル)-1H-ピロ
25 ール-3-カルバルデヒド

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (497 mg)、3-ピリジンボロン酸

(376 mg)、炭酸ナトリウム (481 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (89.2 mg) の1, 2-ジメトキシエタン (12 mL) および水 (6 mL) の懸濁液を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:4) で精製することにより、表題化合物を白色固体として得た (収量353 mg、収率72%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.24-7.33 (1H, m), 7.39-7.48 (4H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.62 (1H, dd, J=1.5, 4.8 Hz), 10.02 (1H, s).

(参考例268)

2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

5-ブロモ-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (497 mg)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボラン-2-イル)-1H-ピラゾール (630 mg)、炭酸ナトリウム (480 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (88.3 mg) を用いて参考例267と同様の方法で反応を行い、表題化合物を白色固体として得た (収量466 mg、収率94%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.45 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.39-7.46 (4H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 10.00 (1H, s).

(参考例269)

4-メチルー1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロ
ール-3-カルバルデヒド

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-4-メチルー1-(フェニルスルホニル)-
1H-ピロール-3-カルバルデヒド (656 mg)、3-チオフェンボロン酸
5 (511 mg)、ジクロロ[ビス(トリフェニルホスフィン)]パラジウム (7
0 mg) および炭酸ナトリウム (636 mg) の1, 2-ジメトキシエタン (1
0 mL)-水 (3 mL) 懸濁液を100℃で2時間攪拌した。冷却後反応混合物
をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液から有機層を分離し、
水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留
10 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=
19:1→7:3) にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た (収量54
9 mg、収率83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (3H, s), 6.85 (1H, m),
6.97 (1H, m), 7.26-7.37 (5H, m), 7.55-7.59
15 (1H, m), 8.06 (1H, s), 9.94 (1H, s)。

(参考例270)

1-[5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]
-N-メチルメタンアミン

5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデ
20 ヒド (3.5 g) のメタノール溶液 (60 mL) に塩化メチルアンモニウム (7.
5 g) とシアノヒドロホウ酸ナトリウム (2.4 g) を加え、室温で1時間攪拌
した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、
酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩
水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物を茶色油
25 状物として得た (収量4.4 g、収率約100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 2.98 (1H, br
s), 3.66 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.5

1-7. 57 (3H, m), 7. 61-7. 68 (1H, m), 7. 93-7. 97 (2H, m).

(参考例271)

1- [5-ブロモ-4-イソプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピ
5 ロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン

5-ブロモ-4-イソプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロー
ル-3-カルボン酸メチル (4. 8 g)、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.
5 mol/Lトルエン溶液 (50 mL)、テトラ-n-プロピルアンモニウム
ペルルテナート (218 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド (1. 6
10 g) 及びモレキュラーシーブス4A粉末 (2. 5 g) を用いて参考例6と同様の
操作を行い、粗5-ブロモ-4-イソプロピル-1-(フェニルスルホニル)-
1H-ピロール-3-カルバルデヒド (3. 83 g) を油状物として得た。更に、
40%メチルアミンメタノール溶液 (877 mg)、水素化ホウ素ナトリウム
(474 mg) および粗5-ブロモ-4-イソプロピル-1-(フェニルスルホ
15 ニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (3. 83 g) を用いて参考例6
と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (収量502 mg、
11%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 18 (6H, d, J=7. 2 Hz), 1.
50 (1H, br), 2. 48 (3H, s), 2. 87-2. 96 (1H, m),
20 3. 62 (2H, s), 7. 43 (1H, s), 7. 49-7. 54 (2H,
m), 7. 60-7. 64 (1H, m), 7. 88-7. 92 (2H, m).

(参考例272)

{ [5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メ
チル} メチルカルバミン酸tert-ブチル

25 1- [5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イ
ル]-N-メチルメタンアミン (4. 4 g) の酢酸エチル (60 mL) 溶液に二
炭酸ジ-tert-ブチル (2. 8 mL) を加え、室温で14時間攪拌した。反

応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1）にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た（収量3.4 g、収率73%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.79 (3H, br s), 4.17 (2H, br s), 6.24 (1H, br s), 7.35 (1H, br s), 7.51–7.57 (2H, m), 7.62–7.68 (1H, m), 7.90–7.94 (2H, m).

10 (参考例273)

{[5-ブromo-1-(2-シアノフェニル)スルホニル-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル

2-[(2-ブromo-4-ホルミル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]ベンゾニトリル (1.18 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (10 mL) 溶液に40%メチルアミンメタノール溶液 (3 mL) を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。反応混合液に水素化ホウ素ナトリウム (152 mg) を加え、さらに15分間攪拌した後に、混合物を減圧濃縮した。残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、二炭酸ジtert-ブチル (0.8 mL) を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝2：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（収量296 mg、収率38%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.81 (3H, br

s), 4.21 (2H, brs), 6.32 (1H, brs), 7.62 (1H, s), 7.76–7.89 (3H, m), 8.3–8.39 (1H, m).

(参考例274)

5 [(5-ブロモ-1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸tert-ブチル

5-ブロモ-1- {3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (4.88 g) を用いて参考例273と同様の操作により、表題化合物を黄色油状物として得た (収量0.96 g、収率27%)。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.80 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.18 (2H, brs), 6.28 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.79 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.18–8.24 (2H, m), 8.51–8.52 (1H, m).

(参考例275)

15 { [5-ブロモ-4-エチル-1- (フェニルスルホニル) -1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル

5-ブロモ-4-エチル-1- (フェニルスルホニル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1.91 g) を用いて参考例273と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量1.13 g、収率44%)。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, brt, J=7.5 Hz), 1.49 (9H, s), 2.32 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.74 (3H, brs), 4.26 (2H, brs), 7.35 (1H, s), 7.50–7.55 (2H, m), 7.61–7.64 (1H, m), 7.88–7.91 (2H, m).

25 (参考例276)

{ [5-ブロモ-4-イソプロピル-1- (フェニルスルホニル) -1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル

1 - [5-ブロモ-4-イソプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン (502 mg) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (442 mg) を用いて参考例55と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (収量596 mg、94%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (6H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.47 (9H, br s), 2.80 (3H, br s), 2.88-2.95 (1H, m), 4.30 (2H, br s), 7.30 (1H, s), 7.49-7.56 (2H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.87-7.90 (2H, m).

10 (参考例277)

{[4-エチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル

{[5-ブロモ-4-エチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル (1.13 g)、フェニルボロン酸 (462 mg)、炭酸ナトリウム (789 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (431 mg) を用いて参考例56と同様の操作を行い、表題化合物を褐色油状物として得た (収量602 mg、収率54%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (3H, br t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.49 (9H, s), 2.15 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 7.01-7.04 (2H, m), 7.26-7.36 (8H, m), 7.48-7.52 (1H, m).

(参考例278)

25 {[4-イソプロピル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル

{[5-ブロモ-4-イソプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル (596 m

g)、フェニルボロン酸 (307 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (218 mg) および炭酸ナトリウム (401 mg) を用いて参考例 56 と同様の操作を行い、表題化合物を淡赤色油状物として得た (収量 218 mg、収率 37%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.50 (9H, br s), 2.55–2.65 (1H, m), 2.89 (3H, s), 4.39 (2H, br), 6.90–7.00 (2H, m), 7.19–7.36 (8H, m), 7.49–7.53 (1H, m).

(参考例 279)

- 10 2-[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル}-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸メチル
2-({4-[(メチルアミノ) メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル} スルホニル) 安息香酸メチル (367 mg) および二炭酸ジ-tert-ブチル (250 mg) を用いて参考例 55 と同様の操作を行い、表題
15 化合物を無色油状物として得た (収量 524 mg、収率約 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.27 (2H, br), 6.15 (1H, br s), 6.98–7.01 (1H, s), 7.17–7.32 (7H, m), 7.50–7.52 (2H, m).

- 20 (参考例 280)

- 3-[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル}-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸メチル
3-({4-[(メチルアミノ) メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル} スルホニル) 安息香酸メチル (577 mg) および二炭酸ジ-tert-ブチル (393 mg) を用いて参考例 55 と同様の操作を行い、表題
25 化合物を無色油状物として得た (収量 710 mg、収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.80 (3H, s),

3. 91 (3H, s), 4. 22 (2H, brs), 6. 10 (1H, brs),
7. 19–7. 23 (2H, m), 7. 27–7. 50 (6H, m), 7. 97
–7. 98 (1H, m), 8. 15–8. 18 (1H, m).

(参考例 281)

5 2-[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル}-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸

2-[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル}-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸メチル

(524 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (3 mL) に
10 溶解し、0℃で1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えた。0℃
で1時間、室温で16時間攪拌した後、再び0℃まで冷却し、1mol/L塩酸
を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカ
15 ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→
0:1) にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして得た (収量256 mg、
収率50%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 53 (9H, brs), 3. 08 (3H, brs), 4. 27 (2H, brs), 6. 06 (1H, br), 7. 00–7. 52 (10H, m), 1H 未検出。

20 (参考例 282)

3-[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル}-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸

3-[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル}-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸メチル

25 (710 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) 及びメタノール (3 mL) に溶
解し、0℃で1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えた。0℃で
1時間、室温で2時間攪拌した後、再び0℃まで冷却し、1mol/L塩酸を加

えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留結晶をイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、表題化合物を無色結晶として得た（収量 577 mg、収率 83%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 2.81 (3H, br s), 4.22 (2H, br), 6.11 (1H, br), 7.16–7.52 (8H, m), 8.03 (1H, br), 8.19–8.22 (1H, m), 1H 未検出。

(参考例 283)

10 [(1- { [3- (アミノカルボニル) フェニル] スルホニル} -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] メチルカルバミン酸 tert-ブチル
3- [(4- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸 (205 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に、1-エチル-3-
15 (3-ジメチルアミノプロピル) -カルボジイミド 塩酸塩 (125 mg) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール アンモニウム塩 (100 mg) を室温で加えた。同温度で 1 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘ
20 キサン-酢酸エチル=4:1→1:1→1:4）にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た（収量 193 mg、収率 94%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.85 (3H, br s), 4.23 (2H, br s), 5.61 (1H, br), 6.10 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.21–7.51 (9H, m), 8.07 (1H, d, J=7.5 Hz), 1H 未検出。

(参考例 284)

{ [1- ({3- [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] フェニル} スルホニ

ル) - 5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸
tert-ブチル

3-[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル}-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸 (15
5 0mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド 塩酸塩 (92 mg)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (73 mg) およびシクロプロピルアミン (27 mg) を室温で加えた。同温度で30分間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム
10 で乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして得た (収量162 mg、収率定量的)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.60-0.64 (2H, m), 0.86-0.95 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.81 (3H, s), 2.8
15 0-2.90 (1H, m), 4.22 (2H, m), 5.90 (1H, br), 6.09 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.21-7.52 (9H, m), 8.03 (1H, d, J=7.2 Hz)。

(参考例285)

メチル{[1-({3-[(メチルアミノ) カルボニル] フェニル} スルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メチル} カルバミン酸
20 tert-ブチル

3-[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル}-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸 (15
0mg) および2mol/Lメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (5 mL)
25 を用いて参考例284と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (収量99 mg、収率64%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, br s), 2.84 (3H,

b r s), 2. 97 (3H, d, J=4. 5Hz), 4. 22 (2H, b r s),
6. 09 (1H, d, J=1. 8Hz), 7. 21-7. 44 (10H, m),
8. 03 (1H, b r).

(参考例286)

- 5 { [1- ({3- [(ジメチルアミノ) カルボニル] フェニル} スルホニル) -
5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸
t e r t -ブチル

- 水素化ナトリウム (60%油性、36mg) のテトラヒドロフラン懸濁液 (3
mL) に、メチル { [1- ({3- [(メチルアミノ) カルボニル] フェニル}
10 スルホニル) -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メチル} カルバミン
酸 t e r t -ブチル (240mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (2m
L) を室温で加えた。同温度で15分間攪拌した後、ヨードメタン (106m
g) を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加えて処理し、酢酸エチルで抽出
した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃
15 縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-
酢酸エチル=4:1→1:1) にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た
(収量168mg、収率68%)。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 47 (9H, s), 2. 81 (6H, b r
s), 3. 08 (3H, b r s), 4. 22 (2H, b r s), 6. 11 (1H,
20 b r), 7. 22-7. 39 (9H, m), 7. 58-7. 61 (1H, m).

(参考例287)

メチル [(1- { [3- (モルホリン-4-イルカルボニル) フェニル] スルホ
ニル} -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸
t e r t -ブチル

- 25 3- [(4- { [(t e r t -ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチ
ル} -2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸 (15
0mg) 及びモルホリン (42mg) を用いて参考例284と同様の操作を行い、

表題化合物を無色油状物として得た（収量164mg、収率95%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, br s), 3.21 (2H, br), 3.57 (2H, br), 3.73 (4H, br), 4.22 (2H, br), 6.12 (1H, br), 7.23–7.43 (9H, m), 7.58–7.61 (1H, m).

(参考例288)

[(1- { [3- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) フェニル] スルホニル} -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸 tert-ブチル

3- [(4- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸メチル (513mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液にメチルリチウムの約1mol/Lジエチルエーテル溶液 (4.5mL) を-78℃で加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水 (20mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=2:1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（収量337mg、収率66%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.58 (6H, s), 1.89 (1H, br s), 2.80 (3H, s), 4.23 (2H, br s), 6.09 (1H, d, J=2.1Hz), 7.22–7.38 (8H, m), 7.42–7.43 (1H, m), 7.60–7.63 (1H, m).

(参考例289)

({1- [(4-シアノ-3-フルオロフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メチル) カルバミン酸 tert-ブチル

2-フルオロ-4- [(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] ベンズニトリル (223mg) を用いて参考例273と同様

の操作を行い、表題化合物を黄色油状物として得た（収量 57.3 mg、収率 24%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.83 (3H, s), 4.23 (2H, brs), 6.17 (1H, s), 7.08–7.11 (1H, m), 7.19–7.23 (3H, m), 7.26–7.27 (1H, m), 7.32–7.42 (3H, m), 7.57–7.61 (1H, m).

(参考例 290)

({ 1 – [(3 – シアノフェニル) スルホニル] – 5 – フェニル – 1 H – ピロール – 3 – イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

3 – ({ (メチルアミノ) メチル – 2 – フェニル – 1 H – ピロール – 1 – イル } スルホニル) ベンゾニトリル (0.23 g) の酢酸エチル溶液 (16 mL) に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.19 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン – 酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1) にて精製し、表題化合物を油状物として得た (収量 0.30 g、収率約 100%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.83 (3H, s), 4.23 (2H, brs), 6.14 (1H, s), 7.16–7.22 (2H, m), 7.29–7.38 (3H, m), 7.40–7.49 (3H, m), 7.55 (1H, ddd, $J=1.41, 1.55, 8.15\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dt, $J=1.37, 7.63\text{ Hz}$).

(参考例 291)

メチル [(5 – フェニル – 1 – { [3 – (1 H – テトラゾール – 5 – イル) フェニル] スルホニル } – 1 H – ピロール – 3 – イル) メチル] カルバミン酸 tert-ブチル

({ 1 – [(3 – シアノフェニル) スルホニル] – 5 – フェニル – 1 H – ピロ

ールー3-イル}メチル)メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.29g)、
 アジ化ナトリウム(70mg)、トリエチルアミン塩酸塩(0.19g)及びト
 ルエン(10mL)の混合物を7日間加熱還流した。反応混合物を冷却後、混合
 物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 5 減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:
 酢酸エチル-メタノール=10:1)にて精製し、表題化合物を油状物として得
 た(収量0.052g、収率16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 3.04 (3H, s),
 4.28 (2H, s), 6.04 (1H, s), 7.14 (2H, s), 7.2
 10 3-7.35 (6H, m), 7.44 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.85
 (1H, s) 8.39 (1H, s)。

(参考例292)

[(5-ブロモ-1H-ピロール-3-イル)メチル]メチルカルバミン酸
 tert-ブチル

15 { [5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]
 メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(1.0g)をテトラヒドロフラ
 ン(15mL)とメタノール(5mL)の混合溶媒に溶解し、10℃以下で8m
 o l/L水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL)を滴下した。同温度で4時間攪
 拌した後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗
 20 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲル
 カラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:
 1)にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た(収量410mg、収率
 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.79 (3H, s),
 25 4.17 (2H, s), 6.09 (1H, br s), 6.64 (1H, br s),
 8.07 (1H, br)。

(参考例293)

{ [5-ブロモ-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロールー3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

水素化ナトリウム (60%油性、204mg) のテトラヒドロフラン懸濁液 (10mL) に [(5-ブロモ-1H-ピロールー3-イル) メチル] メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (410mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3mL) を0℃で加えた後、15-クラウン-5 (938mg) 及び塩化ピリジン-3-イルスルホニル 塩酸塩 (456mg) を同温度で加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=8:1→3:1) にて精製し、表題化合物を淡黄色粉末として得た (収量522mg、収率85%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.80 (3H, br s), 4.18 (2H, br s), 6.28 (1H, br s), 7.35 (1H, br s), 7.48-7.52 (1H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 8.85-8.88 (1H, m), 9.12-9.13 (1H, m).

(参考例294)

{ [(2-シアノフェニル) スルホニルー5-(3-ピリジル)-1H-ピロールー3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

{ [5-ブロモ-1-(2-シアノフェニル) スルホニルー1H-ピロールー3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (296mg)、3-ピリジンボロン酸 (162mg)、炭酸ナトリウム (208mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (38.2mg) を用いて参考例267と同様の操作を行い、表題化合物を白色固体として得た (収量187mg、収率63%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.86 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.25 (1H, br s), 7.24-7.31

(2H, m), 7.45–7.51 (1H, m), 7.62–7.79 (4H, m), 8.15 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.57–8.59 (1H, m).

(参考例295)

- 5 メチル [(1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -5- (3-チエニル) -1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

[(5-ブロモ-1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-イル) メチル] メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

- 10 (437 mg)、3-チオフェンボロン酸 (223 mg)、炭酸ナトリウム (275 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (50.8 mg) を用いて参考例267と同様の操作を行い、表題化合物を白色固体として得た (収量305 mg、収率69%)。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.82 (3H, s),
15 3.00 (3H, s), 4.22 (2H, br s), 6.18 (1H, br s),
7.05–7.07 (1H, m), 7.19–7.20 (1H, m), 7.26–7.31 (2H, m), 7.55–7.61 (2H, m), 7.95–7.96 (1H, m), 8.06–8.09 (1H, m).

(参考例296)

- 20 [(1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -5- (3-ピリジル) -1H-ピロール-3-イル) メチル] メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

[(5-ブロモ-1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-イル) メチル] メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

- 25 (459 mg)、3-ピリジンボロン酸 (222 mg)、炭酸ナトリウム (287 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (53.1 mg) を用いて参考例267と同様の方法で反応を行い、表題化合物を白色固体と

して得た (収量 305 mg、収率 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.82 (3H, s),
3.04 (3H, s), 4.24 (2H, br s), 6.22 (1H, br s),
7.36–7.39 (2H, m), 7.61–7.64 (2H, m), 7.75
5 –7.79 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.09–8.13 (1H,
m), 8.26–8.27 (1H, m), 8.62–8.64 (1H, m).

(参考例 297)

{ [1-(2-クロロ-3-ピリジンスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロ
ール-3-イル] メチル } メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

10 1-(2-クロロ-3-ピリジンスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロー
ール-3-カルバルデヒド (443 mg) を無水テトラヒドロフラン (5 mL) に
溶解し、メチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (0.74 mL)
を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (97 mg)
のメタノール (2.5 mL) 溶液に加え、同温度で 20 分間攪拌した。反応
15 液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順
に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をテ
トラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (1.4
0 g)、炭酸水素ナトリウム (0.54 g) と水 (13 mL) を加え、室温で 2
0 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
20 水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に
留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン
-酢酸エチル = 19:1 → 3:1) で精製することにより、表題化合物を固形物
として得た (収量 361 mg、収率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.87 (3H, s),
25 4.29 (2H, s), 6.30–6.32 (1H, m), 6.95–7.00
(1H, m), 7.06–7.33 (5H, m), 7.51–7.56 (2H,
m), 8.38–8.41 (1H, m).

(参考例 298)

{ [1-(6-クロロ-5-メチル-3-ピリジンスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

1-[(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (244 mg) を無水テトラヒドロフラン (6.8 mL) に溶解し、メチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (0.34 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (51 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に加え、同温度で 3 分間攪拌した。二炭酸ジ-*tert*-ブチル (654 mg) を加え、3 分後に水 (5 mL) と炭酸水素ナトリウム (420 mg) を加えた。室温でさらに 30 分間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 3:1) で精製することにより、表題化合物を油状物として得た (収量 247 mg、
15 収率 77%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.82 (3H, s), 4.24-4.28 (2H, m), 6.15 (1H, s), 7.23-7.42 (7H, m), 8.15 (1H, s).

(参考例 299)

20 { [1-(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

1-[(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1.27 g) を無水テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、メチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (2.1 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (277 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に加え、同温度で 20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食

塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。二炭酸ジ-tert-ブチル (3.99 g) を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (1.53 g) と水 (36 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 3:1) で精製することにより、表題化合物を固形物として得た (収量 544 mg、収率 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.16 (1H, s), 7.23–7.49 (8H, m), 8.28 (1H, s).

(参考例 300)

メチル ({ [1-(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル } メチル) カルバミン酸 tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、({ [1-(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (100 mg)、メチルボロン酸 (14 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (25 mg)、炭酸カリウム (90 mg) およびジオキサン (3 mL) の混合物を 80°C で 24 時間攪拌した。メチルボロン酸 (14 mg) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (25 mg) を追加し、90°C で 24 時間攪拌した。メチルボロン酸 (14 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (25 mg)、炭酸カリウム (90 mg) およびジオキサン (2 mL) を追加し、90°C で 24 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 1:1) で精製することにより、表題化合物を油状物として得た (収

量 85.8 mg、収率 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.58 (3H, s),
2.81 (3H, s), 4.20–4.23 (2H, m), 6.13 (1H,
s), 7.07–7.10 (1H, m), 7.24–7.42 (7H, m), 8.
5 39 (1H, s).

(参考例 301)

メチル { [1 – (ピリジン – 3 – イルスルホニル) – 5 – (3 – チエニル) – 1
H – ピロール – 3 – イル] メチル } カルバミン酸 tert – ブチル

アルゴン雰囲気下、{ [5 – ブロモ – 1 – (ピリジン – 3 – イルスルホニル)
10 – 1 H – ピロール – 3 – イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert – ブチル
(2.32 mg)、3 – チエニルボロン酸 (138 mg)、テトラキス (トリフェ
ニルホスフィン) パラジウム (31.3 mg) および炭酸ナトリウム (175 m
g) の 1, 2 – ジメトキシエタン (10 mL) および水 (5 mL) の懸濁液を 1
05°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応液に水を加え、
15 酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩
水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン – 酢酸エチル = 1 : 1) にて精
製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 189 mg、収率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.82 (3H, br
20 s), 4.22 (2H, br s), 6.17 (1H, br s), 7.04–7.
06 (1H, m), 7.16–7.17 (1H, m), 7.25–7.32 (3
H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J=2.4$
Hz), 8.71–8.73 (1H, m).

(参考例 302)

25 { [5 – (4 – フルオロフェニル) – 1 – (ピリジン – 3 – イルスルホニル) –
1 H – ピロール – 3 – イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert – ブチル

{ [5 – ブロモ – 1 – (ピリジン – 3 – イルスルホニル) – 1 H – ピロール –

3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg)、(4-フルオロフェニル) ボロン酸 (195 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (222 mg) を用いて参考例 301 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 293 mg、収率 94%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, br s), 4.22 (2H, br s), 6.12 (1H, br s), 7.00–7.06 (2H, m), 7.18–7.31 (4H, m), 7.56–7.60 (1H, m), 8.54–8.55 (1H, m), 8.73–8.75 (1H, m).

(参考例 303)

メチル { [5-(2-メチルフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} カルバミン酸 *tert*-ブチル

{ [5-ブロモ-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg)、(2-メチルフェニル) ボロン酸 (190 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (222 mg) を用いて参考例 301 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 210 mg、収率 68%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.92 (3H, s), 2.84 (3H, br s), 4.26 (2H, br s), 6.07 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.87–6.89 (1H, m), 7.09–7.19 (2H, m), 7.26–7.35 (3H, m), 7.58–7.62 (1H, m), 8.54–8.55 (1H, m), 8.75–8.77 (1H, m).

(参考例 304)

{ [5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

{ [5-ブromo-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg)、(4-フルオロ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (215 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (222 mg) を用いて参考例301と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量216 mg、収率67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.92 (3H, s), 2.84 (3H, brs), 4.25 (2H, brs), 6.05 (1H, br), 6.79-6.91 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m), 8.77-8.79 (1H, m).

(参考例305)

メチル { [5-(4-メチル-3-チエニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} カルバミン酸 *tert*-ブチル { [5-ブromo-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg)、(4-メチル-3-チエニル) ボロン酸 (198 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (222 mg) を用いて参考例301と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量200 mg、収率64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.81 (3H, s), 2.83 (3H, brs), 4.26 (2H, brs), 6.10 (1H, br), 6.90 (1H, br), 7.02-7.03 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m).

(参考例306)

{ [5-(3-シアノフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1

H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル

{ [5-ブロモ-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル (300 mg)、(3-シアノフェニル) ボロン酸 (205 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (222 mg) を用いて参考例301と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量298 mg、収率94%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, br s), 4.22 (2H, br s), 6.21 (1H, br), 7.31-7.35 (2H, m), 7.46-7.69 (6H, m), 8.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.76-8.78 (1H, m).

(参考例307)

{ [5-(2-クロロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル

{ [5-ブロモ-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル (300 mg)、(2-クロロフェニル) ボロン酸 (218 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (222 mg) を用いて参考例301と同様の操作を行い、表題化合物を淡青色油状物として得た (収量171 mg、収率53%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.84 (3H, br s), 4.26 (2H, br s), 6.20 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.26-7.36 (6H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m), 8.75-8.79 (1H, m).

(参考例308)

{ [5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル

{ [5-ブromo-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg)、(2, 4-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (198 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (220 mg) を用いて参考例 301 と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (収量 113 mg、収率 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.84 (3H, br s), 4.30 (2H, br s), 6.49 (1H, br), 6.78-6.92 (3H, m), 7.48-7.58 (1H, m), 8.78 (1H, br).

10 (参考例 309)

{ [5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

{ [5-ブromo-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg)、(2, 5-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (220 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (220 mg) を用いて参考例 301 と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (収量 135 mg、収率 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.84 (3H, br s), 4.30 (2H, br s), 6.56 (1H, br), 6.77-6.85 (2H, m), 7.00-7.08 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 8.90 (1H, br).

(参考例 310)

{ [5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

{ [5-ブromo-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg)、(4

ークロロー２－フルオロフェニル) ボロン酸 (243 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (220 mg) を用いて参考例 301 と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (収量 127 mg、収率 54%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.84 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.55 (1H, br), 6.80 (1H, br), 7.11–7.15 (2H, m), 7.46–7.52 (1H, m), 8.82 (1H, br).

(参考例 311)

- 10 { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (113 mg)、水素化ナトリウム
15 (60%油性、51 mg)、15-クラウン-5 (0.21 mL) および塩化ピリジン-3-イルスルホニル 塩酸塩 (113 mg) を用いて参考例 146 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 110 mg、収率 68%)。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.82 (3H, br
20 s), 4.24 (2H, brs), 6.19 (1H, br), 6.77–6.92 (2H, m), 7.11–7.19 (1H, m), 7.33–7.37 (2H, m), 7.68–7.72 (1H, m), 8.62 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.77–8.79 (1H, m).

(参考例 312)

- 25 { [5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル } メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (135 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、60 mg)、15-クラウン-5 (0.25 mL) および塩化ピリジン-3-イルスルホニル 塩酸塩 (135 mg) を用いて参考例 146 と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (収量 105 mg、収率 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.82 (3H, s), 4.23 (2H, brs), 6.24 (1H, br), 6.89–7.13 (4H, m), 7.33–7.39 (2H, m), 7.71–7.75 (1H, m), 8.67 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.78–8.80 (1H, m).

(参考例 313)

{ [5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル } メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

15 { [5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル } メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (127 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、54 mg)、15-クラウン-5 (0.22 mL) および塩化ピリジン-3-イルスルホニル 塩酸塩 (120 mg) を用いて参考例 146 と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (収量 103 mg、

20 収率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.81 (3H, s), 4.23 (2H, brs), 6.21 (1H, brs), 7.08–7.15 (4H, m), 7.32–7.38 (2H, m), 7.69–7.73 (1H, m), 8.64 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.77–8.79 (1H, m).

25 m).

(参考例 314)

{ [5-(3-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-

1 H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

{ [5-ブロモ-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1 H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (300 mg)、(3-フルオロフェニル) ボロン酸 (195 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (40 mg) および炭酸ナトリウム (222 mg) を用いて参考例 301 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (収量 280 mg、収率 90%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.81 (3H, br s), 4.22 (2H, br s), 6.16 (1H, br s), 6.93-7.11 (3H, m), 7.27-7.32 (3H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.73-8.75 (1H, m)。

(参考例 315)

{1-[5-ブロモ-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1 H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

5-ブロモ-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1 H-ピロール-3-カルバルデヒド (565 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (2 mL) に溶解し、室温で 40% メチルアミンメタノール溶液 (1.5 mL) を加えて 30 分間攪拌した。反応液に室温で水素化ホウ素ナトリウム (130 mg) を加えて 15 分間攪拌した。反応混合物を減圧下において濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を酢酸エチル (6 mL) に溶解し、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.45 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸 (10 mL) を加え、さらに 15 分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で

洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1→1：1）で精製し、表題化合物と5-ブロモ-2-メチル-1-（ピリジン-3-イルスルホニル）-1H-ピロール-3-カルバルデヒドの混合物を得た。

- 5 この混合物をテトラヒドロフラン（5 mL）に溶解し、メチルアミンの2 mol/Lテトラヒドロフラン溶液（4 mL）を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム（131 mg）のメタノール（1 mL）溶液を加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下において濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を酢酸エチル（6 mL）に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル（0.45 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝2：1）で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た（収量384 mg、収率50%）。
- 10
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.71 (3H, br s), 4.15 (2H, br s), 6.24 (1H, br s), 7.47-7.52 (1H, m), 8.13-8.17 (1H, m), 8.84-8.86 (1H, m), 9.07-9.08 (1H, m).

20

(参考例316)

- N-（{1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}メチル）-1,1-ジフェニルメタンアミン
- 25 1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド（1.2 g）、ジフェニルメチルアミン（1.35 g）および粉末モレキュラーシーブス4A（5.0 g）のジクロロメタン懸濁液（12

mL) を室温で6時間攪拌した後、トリアセトキシホウ酸ナトリウム (1.56 g) を加え、室温でさらに3時間攪拌した。反応液をセライトでろ過した後、ろ液を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル
 5 カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→1:1) にて精製した。得られた油状物を冷凍庫 (温度: -20℃) で放置することで、表題化合物を無色固体として得た (収量1.61 g、収率89%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (3H, s), 3.58 (2H, s), 4.82 (1H, s), 6.15 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.09 (2
 10 H, d, J=8.8 Hz), 7.15-7.45 (18H, m)。

(参考例317)

2, 2, 2-トリフルオロ-N- ({ 1 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 5-フェニル-1H-ピロール-3-イル } メチル) アセトアミド
 N- ({ 1 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 5-フェニル-1H-
 15 ピロール-3-イル } メチル) - 1, 1-ジフェニルメタンアミン (362 mg) を酢酸エチル (3 mL) に溶解した後、メタノール (5 mL) を加えた。10%パラジウム炭素 (50%含水晶、200 mg) と1mol/L塩酸 (0.73 mL) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出
 20 した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、0℃に冷却後、トリエチルアミン (0.203 mL) と無水トリフルオロ酢酸 (0.159 mL) を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後、減圧濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
 25 減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→2:1) にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た (収量321 mg、収率100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.45 (1H, br), 7.05–7.45 (10H, m).

(実施例1)

5 N-メチル-1- {1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メタンアミン

1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (200 mg) のメタノール溶液 (10 mL) に塩化メチルアンモニウム (207 mg) とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (39 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=6:1→1:1) にて精製し、表題化合物を茶色油状物として得た (収量15 mg、収率7%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.59 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.20–7.40 (9H, m).

(実施例2)

20 1- {1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン

1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (160 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) にベンジルメチルアミン (88 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にトリアセトキシホウ酸ナトリウム (329 mg) を加え、室温で1時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%含水品、180 mg) とギ酸 (0.027 m

L)を加え、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=6:1→2:1）にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た（収量55mg、収率33%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.16 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.96 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20–7.40 (9H, m)。

10 (実施例3)

1-[1-(メチルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン

1-(メチルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (160mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5mL) にベンジルメチルアミン (117mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にトリアセトキシホウ酸ナトリウム (435mg) を加え、室温で1時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をメタノール (10mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%含水量、200mg) と1mol/1塩酸 (1mL) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=6:1→酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た（収量62mg、収率37%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.64 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.21 (1

H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 7.38–7.40 (3H, m), 7.45–7.55 (2H, m).

(実施例4)

1 – {1 – [(4-メトキシフェニル) スルホニル] – 5-フェニル – 1H-ピロ
5 ロール – 3-イル} – N-メチルメタンアミン 塩酸塩

1 – [(4-メトキシフェニル) スルホニル] – 5-フェニル – 1H-ピロー
ル – 3-カルバルデヒド (240 mg) をメタノール (5 mL) に溶解し、塩化
メチルアンモニウム (856 mg) とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (13
1 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に
10 飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 6 : 1 → 酢酸エチル) にて
精製した。得られた油状物を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/l 塩化
水素-酢酸エチル溶液 (0.5 mL) を加え、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチ
15 ルから再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た (収量 148 mg、収率 5
4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 3.80 (3H, s),
3.98 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 6.74 (2
H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 7.10–7.40 (7H, m), 7.64 (1H,
20 d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 9.82 (2H, br).

(実施例5)

1 – {1 – [(4-フルオロフェニル) スルホニル] – 2-メチル – 5-フェニ
ル – 1H-ピロール – 3-イル} – N-メチルメタンアミン 塩酸塩

1 – [(4-フルオロフェニル) スルホニル] – 2-メチル – 5-フェニル –
25 1H-ピロール – 3-カルバルデヒド (205 mg) のテトラヒドロフラン溶液
(5 mL) にベンジルメチルアミン (108 mg) を加え、室温で30分間攪拌
した。反応液にトリアセトキシホウ酸ナトリウム (303 mg) を加え、室温で

1 時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をメタノール（10 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素（50%含水晶、100 mg）と1 mol/l 塩酸（0.60 mL）を加え、水素雰囲気下、室温で2 時間攪拌した。10%パラジウム炭素（50%含水晶、200 mg）を追加し、反応液を水素雰囲気下、室温で18 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル（5 mL）に溶解し、4 mol/l 塩化水素-酢酸エチル（0.5 mL）を加え、減圧濃縮することで、表題化合物を無色アモルファス状固体として得た（収量100 mg、収率42%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.42 (1H, s), 7.03 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.15–7.45 (7H, m), 9.00–10.00 (2H, br)。

(実施例6)

1- {5- (4-フルオロフェニル) -1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン
5- (4-フルオロフェニル) -1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.49 g) をメタノール (12 mL) に溶解し、塩化メチルアンモニウム (1.17 g) およびシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (0.27 g) を加えた。室温で18 時間攪拌した後、減圧下に濃縮した。残留物を水に溶解し、飽和重曹水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-メタノール=5:1）にて精製し、表題化合物を無色固体として得た（収量0.42 g、収率82%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.98 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09–7.13 (2H, m), 7.17–7.27 (5H, m), 7.33 (1H, s).

5 (実施例7)

N-メチル-1-{5-(3-メチルフェニル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル}メタンアミン 塩酸塩

5-(3-メチルフェニル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.36 g)、塩化メチルアンモニウム (0.89 g) およびシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (0.21 g) を用いて実施例4と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量0.22 g、収率52%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.79 (1H, s), 6.84–6.99 (1H, m), 7.22–7.34 (6H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.98 (2H, br s).

(実施例8)

20 N-メチル-1-{5-(3-フルオロフェニル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル}メタンアミン 塩酸塩

5-(3-フルオロフェニル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.57 g)、塩化メチルアンモニウム (1.38 g) およびシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (0.32 g) を用いて実施例4と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た (収量0.45 g、収率69%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.36 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.9

4-7.00 (2H, m), 7.25-7.45 (6H, m), 7.73 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.94 (2H, br s).

(実施例9)

N-メチル-1- {1- [(2-メチルフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メタンアミン 塩酸塩

1- [(2-メチルフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (390 mg) をメタノール (10 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (280 mg) を加えて15分間攪拌した。反応液に室温で水素化ホウ素ナトリウム (70 mg) を加えて10分間攪拌し、1 mol / l 塩酸 (10 mL) を加えて5分間攪拌の後、飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 50 : 50 → 0 : 100) にて精製し、得られた油状物を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol / l 塩酸-酢酸エチル (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 342 mg、収率 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.21 (3H, s), 2.52-2.54 (3H, m), 4.02 (2H, s), 6.48-6.50 (1H, m), 6.99-7.01 (2H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.79 (1H, br), 9.13 (2H, br).

(実施例10)

N-メチル-1- (5-フェニル-1- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-イル) メタンアミン 塩酸塩

5-フェニル-1- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (65 mg)、40%メチルアミンメタ

ノール溶液 (50 mg) および水素化ホウ素ナトリウム (24 mg) を用いて実施例 9 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 50 mg、収率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50–2.51 (3H, m), 3.99 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.13–7.15 (2H, m), 7.35–7.38 (2H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.78–7.78 (1H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 9.03 (2H, br).

(実施例 11)

10 1- {1- [(4-フルオロ-2-メチルフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

1- [(4-フルオロ-2-メチルフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (165 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (112 mg) および水素化ホウ素ナトリウム (28 mg) を用いて
15 実施例 9 と同様の操作を行い、表題化合物を無色の結晶として得た (収量 106 mg、収率 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.19 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.90–6.95 (1H, m), 7.00–7.02 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J=9.0\text{ Hz}$, 5.6 Hz), 7.23–7.26 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J=9.9\text{ Hz}$, 2.6 Hz), 7.32–7.36 (1H, m), 7.79 (1H, s), 9.15 (2H, br).

(実施例 12)

N, N-ジメチル-1- (5-フェニル-1- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-イル) メタンアミン 塩酸塩
25

5-フェニル-1- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (80 mg)、2 mol / 1 ジメチルア

ミン-テトラヒドロフラン溶液 (1 mL) および水素化ホウ素ナトリウム (24 mg) を用いて実施例 9 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 59 mg、収率 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.67 (6H, s), 4.12 (2H, s), 6.56–6.56 (1H, m), 7.15–7.17 (2H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.68 (1H, br).

(実施例 13)

10 1-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

1-(4-フェニルスルホニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.60 g)、塩化メチルアンモニウム (1.48 g) およびシアノヒドロホウ酸ナトリウム (0.33 g) を用いて実施例 4 と
15 同様の操作を行い、表記化合物を無色結晶として得た (収量 0.35 g、収率 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.52 (3H, s), 3.98 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.43 (1H, s), 7.12–7.23 (4H, m), 7.40 (2H, d, $J=7.35\text{ Hz}$), 7.53 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.68–7.74 (2H, m), 8.96 (2H, br).

(実施例 14)

N-メチル-1-[5-(2-メチルフェニル)-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

5-(2-メチルフェニル)-1-[(4-メチルフェニル) スルホニル]-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.46 g)、塩化メチルアンモニウム (1.11 g) およびシアノヒドロホウ酸ナトリウム (0.26 g) を用いて実施例 4 と同様の操作を行い、表記化合物を無色結晶として得た (収量 0.37 g、
25

収率 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.79 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.32 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 7.11–7.21 (2H, m), 7.25–7.36 (6H, m), 7.72 (1H, s), 9.02 (1H, br s).

(実施例 15)

1 – {5 – (4 – フルオロフェニル) – 1 – [(4 – フルオロフェニル) スルホニル] – 1H – ピロール – 3 – イル} – N – メチルメタンアミン
 10 5 – (4 – フルオロフェニル) – 1 – [(4 – フルオロフェニル) スルホニル] – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド (0.52 g)、塩化メチルアンモニウム (1.20 g) およびシアノヒドロホウ酸ナトリウム (0.28 g) を用いて実施例 6 と同様の操作を行い、表記化合物を無色油状物として得た (収量 0.39 g、収率 72%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (1H, br s), 2.45 (3H, s), 3.59 (2H, s), 6.14 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 6.96–7.04 (4H, m), 7.17–7.23 (2H, m), 7.31–7.38 (3H, m).

(実施例 16)

20 1 – (5 – (4 – フルオロフェニル) – 1 – {[4 – (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} – 1H – ピロール – 3 – イル) – N – メチルメタンアミン
 5 – (4 – フルオロフェニル) – 1 – {[4 – (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド (0.55 g) のメタノール溶液 (12 mL) に塩化メチルアンモニウム (1.11 g) とシアノヒドロ
 25 ロホウ酸ナトリウム (0.26 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を塩基

性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝1：1）にて精製し、表記化合物を無色結晶として得た（収量0.39g、収率68%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (1H, br s), 2.44 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.17 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.01 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.20 (2H, dd, $J=8.8\text{ Hz}$, 5.4 Hz), 7.34 (1H, d, $J=0.94\text{ Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

（実施例17）

10 1- [1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5- (4-メトキシフェニル) -1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン

1- (4-フルオロフェニルスルホニル) -5- (4-メトキシフェニル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.28g)、塩化メチルアンモニウム (0.62g) およびシアノヒドロホウ酸ナトリウム (0.15g) を用いて実施例6と同様の操作を行い、表記化合物を無色油状物として得た（収量0.13g、収率44%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (1H, br s), 2.45 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.10 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 6.92-7.02 (2H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.29-7.38 (3H, m).

（実施例18）

1- {1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン
塩酸塩

25 1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.55g)、塩化メチルアンモニウム (1.17g) およびシアノヒドロホウ酸ナトリウム (0.

27 g) を用いて実施例 4 と同様の操作を行い、表記化合物を無色結晶として得た (収量 0.33 g、収率 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 3.33 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.51–7.59 (2H, m)、7.65–7.74 (2H, m), 7.76–7.81 (2H, m), 9.04 (2H, br s)。

(実施例 19)

N-メチル-1- {1-(4-メチルフェニル) スルホニル} -5-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピロール-3-イル} メタンアミン 塩酸塩

1-[(4-メチルフェニル) スルホニル] -5-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.28 g)、塩化メチルアンモニウム (0.58 g) およびシアノヒドロホウ酸ナトリウム (0.14 g) を用いて実施例 4 と同様の操作を行い、表記化合物を無色結晶として得た (収量 0.11 g、収率 35%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.39 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.32 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.37 (4H, s), 7.63–7.79 (4H, m)、8.92 (2H, br s)。

(実施例 20)

N-メチル-1-[2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタンアミン 塩酸塩

2-メチル-5-フェニル-1-フェニルスルホニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.27 g)、塩化メチルアンモニウム (0.68 g) およびシアノヒドロホウ酸ナトリウム (0.28 g) を用いて実施例 4 と同様の操作を行い、表記化合物を無色結晶として得た (収量 0.11 g、収率 35%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.44 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.22–7.28 (2H, m), 7.34–7.49 (5H, m), 7.57 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.84 (2H, br s).

5 (実施例 21)

1 – {5 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 1 – [(4 – メトキシフェニル) スルホニル] – 1H – ピロール – 3 – イル} – N – メチルメタンアミン 塩酸塩
 ({5 – ブロモ – 1 – [(4 – メトキシフェニル) スルホニル] – 1H – ピロール – 3 – イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert – ブチル (150 mg)
 10 を 1, 2 – ジメトキシエタン (5 mL) と蒸留水 (5 mL) の混合液に溶解し、
 (2, 4 – ジフルオロフェニル) ボロン酸 (103 mg) と炭酸ナトリウム (104 mg) を加えた。窒素置換の後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (57 mg) を加え、窒素雰囲気下、105°C で 5 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗
 15 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解し、室温で 10 分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン – 酢酸エチル = 9 : 1 → 1 : 1) にて精製し、
 20 得られた油状物を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol / l 塩化水素 – 酢酸エチル溶液 (0.5 mL) を加え、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物を淡赤色結晶として得た (収量 58 mg、収率 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 3.98 (2H, br s), 6.54 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$),
 25 6.70–6.90 (4H, m), 7.00–7.20 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 9.85 (2H, br).

(実施例 22)

1- [1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -5- (4-フェノキシフェニル) -1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({5-ブロモ-1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (150 mg)、
 (4-フェノキシフェニル) ボロン酸 (140 mg)、炭酸ナトリウム (104 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (57 mg) を用いて、実施例 21 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄結晶として得た (収量 88 mg、収率 55%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.57 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.77 (2H, d, J=9.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.62 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.85 (2H, br).

(実施例 23)

1- [1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -5- (2-ナフチル) -1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({5-ブロモ-1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (150 mg)、
 2-ナフチルボロン酸 (112 mg)、炭酸ナトリウム (104 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (57 mg) を用いて、実施例 21 と同様の操作を行い、表題化合物を淡青結晶として得た (収量 64 mg、収率 44%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.33 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30-7.40 (3H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 7.75 (1H, s), 7.80-8.00 (3H, m), 9.02 (2

H, b r) .

(実施例 2 4)

3- { 1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 4- [(メチルアミノ) メチル] - 1H-ピロール- 2-イル} アニリン 二塩酸塩

5 ({ 5-ブロモ- 1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 1H-ピロール- 3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 t e r t -ブチル (1 5 0 m g) 、
(3-アミノフェニル) ボロン酸 (1 2 2 m g) 、炭酸ナトリウム (1 0 4 m g) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (5 7 m g) を用いて、実施例 2 1 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た。(収量
10 4 5 m g、収率 3 1 %)。

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 5 1 (3 H, s) , 3. 8 3 (3 H, s) , 3. 9 6 (2 H, s) , 6. 4 6 (1 H, s) , 6. 9 0-7. 1 5 (4 H, m) , 7. 2 0-7. 3 0 (1 H, m) , 7. 3 0-7. 4 5 (3 H, m) , 7. 7 1 (1 H, s) , 9. 1 1 (2 H, b r) .

15 (実施例 2 5)

1- { 1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 5-ピリジン- 3-イル- 1H-ピロール- 3-イル} -N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

({ 5-ブロモ- 1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 1H-ピロール- 3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 t e r t -ブチル (1 5 0 m g) 、
20 ピリジン- 3-イルボロン酸 (9 6 m g) 、炭酸ナトリウム (1 0 4 m g) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (5 7 m g) を用いて、実施例 2 1 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄結晶として得た (収量 1 6 m g、収率 1 1 %)。

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 5 1 (3 H, s) , 3. 8 2 (3 H, s) , 3. 9 8 (2 H, s) , 6. 6 5 (1 H, d, J=1. 4 H z) , 7. 0 3 (2 H, d, J=8. 8 H z) , 7. 3 8 (2 H, d, J=8. 8 H z) , 7. 6 8 (1 H, m) , 7. 8 2 (1 H, d, J=1. 4 H z) , 7. 9 2 (1 H,

d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 8.50 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 9.21 (2H, br).

(実施例 26)

1- {1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロ
5-ール-3-イル} メタンアミン 塩酸塩

4-(アジドメチル)-1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -2-フェ
ニル-1H-ピロール (230 mg) のメタノール溶液 (10 mL) に 10%
パラジウム炭素 (50% 含水品、150 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 18
時間攪拌した。反応液に酢酸 (1 mL) を加え、水素雰囲気下室温で 18 時間攪
10 拌した後、反応液をろ過し、ろ液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。
抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残
留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸
エチル = 9 : 1 → 酢酸エチル) にて精製し、得られた無色油状物を酢酸エチル
(5 mL) に溶解し、4 mmol/l 塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.5 mL) を
15 加え、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物を無色結晶
として得た (収量 10 mg、収率 4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 3.89 (2H,
s), 6.39 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 7.10-7.20 (2H,
m), 7.22-7.50 (7H, m), 7.66 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$)
20 z), 8.20 (3H, br).

(実施例 27)

N-メチル-1- {4-メチル-1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -
5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メタンアミン 塩酸塩

4-メチル-1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1
25 H-ピロール-3-カルバルデヒド (310 mg)、塩化メチルアンモニウム
(617 mg) およびシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (172 mg) を用い
て実施例 4 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 179

mg、収率50%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.77 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.96 (2H, s), 7.00 (2H, dd, J=1.8 Hz, 8.0 Hz), 7.20-7.50 (7H, m), 7.73 (1H, s), 9.06 (2H, br).

(実施例28)

3- {4- [(メチルアミノ)メチル]-1- [(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-2-イル} ベンゾニトリル 塩酸塩

({5-ブロモ-1- [(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸tert-ブチル (250 mg)、
(3-シアノフェニル) ボロン酸 (103 mg)、炭酸ナトリウム (83 mg)
およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (65 mg) を用いて、
実施例21と同様の操作を行い、表題化合物を淡青結晶として得た (収量96 mg、収率43%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.37 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.20-7.40 (4H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.77 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.11 (2H, br).

(実施例29)

4- {4- [(メチルアミノ)メチル]-1- [(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-2-イル} ベンゾニトリル 塩酸塩

({5-ブロモ-1- [(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸tert-ブチル (250 mg)、
(4-シアノフェニル) ボロン酸 (103 mg)、炭酸ナトリウム (83 mg)
およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (65 mg) を用いて、
実施例21と同様の操作を行い、表題化合物を淡青結晶として得た (収量75 m

g、収率33%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.36 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.34 (4H, m), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.11 (2H, br).

(実施例30)

N-メチル-1-[1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

10 メチル{[1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.62g)のメタノール(10mL)溶液に4mol/l塩化水素-酢酸エチル溶液(6mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に活性炭素を加えた後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を
15 無色固体として得た(収量0.38g、収率71%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.55 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J=1.2, 5.1 Hz), 7.09 (1H, dd, J=1.2, 3.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J=3.0, 5.1 Hz), 7.31-7.42 (4H, m),
20 7.48-7.54 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.84 (2H, brs)。

(実施例31)

N-メチル-1-[5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

25 メチル{[5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.64g)を用いて、実施例30と同様の操作を行い、表題化合物を無色固体として得た(収量0.39g、

収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.12–7.15 (2H, m), 7.23–7.37 (7H, m), 7.47–7.53 (1H, m), 7.65 (1
5 H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.83 (2H, brs)。

(実施例32)

1 – {1 – [(4-フルオロフェニル)スルホニル] – 5 – (3-チエニル) –
1H-ピロール-3-イル} – N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{ {1 – [(4-フルオロフェニル)スルホニル] – 5 – (3-チエニル) –
10 1H-ピロール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル (0.44g) を用いて実施例30と同様の操作を行い、表題化合物を無色固体として得た (収量92mg、収率32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56–2.60 (3H, m), 3.96–3.98 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.98–7.
15 04 (3H, m), 7.12–7.14 (1H, m), 7.23–7.26 (1H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.85 (2H, brs)。

(実施例33)

1 – {1 – [(3-クロロフェニル)スルホニル] – 5-フェニル-1H-ピロ
20 ール-3-イル} – N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{ {1 – [(3-クロロフェニル)スルホニル] – 5-フェニル-1H-ピロ
ール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸tert-ブチル (726mg)
をジクロロメタン (3ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2ml) を0℃で加
え、室温で15分攪拌した。反応溶液を6%炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下し
25 て塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムク
ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (19:1) で溶出した。得

られた淡黄色油状物を酢酸エチルに溶解し、4 m o l / l 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた後、活性炭素を加えてセライトろ過した。メタノールで十分洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルとヘキサンを用いて結晶化し、酢酸エチル-エタノールで再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た

5 (収量324 mg、収率52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (1H, br), 2.57 (3H, s), 3.99 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.12-7.49 (9H, m), 7.64 (1H, s), 9.85 (1H, br)。

(実施例34)

10 1-[1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(712 mg)を用いて実施例33と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として

15 得た(収量388 mg、収率63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (1H, br), 2.58 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.97-6.99 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.24-7.31 (4H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 9.80 (1H, br)。

20

(実施例35)

1-[1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(930 mg)を用いて、実施例33と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た(収量50 mg、収率6%)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.96–7.02 (2H, m), 7.10–7.15 (2H, m), 7.22–7.24 (1H, m), 7.29–7.31 (2H, m), 7.47–7.51 (1H, m), 7.63–7.64 (1H, m), 9.80 (2H, br).

(実施例 36)

1- {1- [(4-クロロフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

メチル [(5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸
 10 tert-ブチル (70 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (7 mL) に室温で水素化ナトリウム (60% 油性, 13 mg) を加えて 30 分攪拌した後、室温で塩化 4-クロロベンゼンスルホニル (62 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト
 15 グラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 4:1) で精製した後、メタノール (10 mL) に溶解し、4 mol/l 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1.5 mL) を加えて 65°C で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を淡赤色の結晶として得た (収量 39 mg、収率 40%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.51 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.14–7.16 (2H, m), 7.36–7.46 (5H, m), 7.59–7.63 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.03 (2H, br).

(実施例 37)

25 1- {1- [(3, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

メチル [(5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸

tert-ブチル (70 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (7 mL) に室温で
tert-ブトキシカリウム (42 mg) を加えて30分攪拌した後、室温で塩
化3, 4-ジフルオロベンゼンスルホン (68 mg) を加えて1.5時間攪拌
した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄
5 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→4:1) で精
製した後、メタノール (15 mL) に溶解し、4 mol/l 塩化水素-酢酸エチ
ル溶液 (1.5 mL) を加えて65℃で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、
酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を淡褐色の結晶として得た
10 (収量32 mg、収率33%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.53 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.14-7.17 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.36-7.48 (4H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.9
15 8 (2H, br)。

(実施例38)

1-[1-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルスルホン)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 0.5 シュウ酸塩

20 メチル [(5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸
tert-ブチル (28 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL)
に室温で水素化ナトリウム (60%油性、40 mg) を加えて30分攪拌した後、
室温で塩化2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-スルホン (65 mg)
を加えて1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液
25 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:
1→4:1) で精製した後、メタノール (10 mL) に溶解し、4 mol/l 塩

化水素-酢酸エチル溶液 (1.5 mL) を加えて 65°C で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、フリー体とした後に 0.5 シュウ酸塩として酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を淡赤色の結晶として得た (収量 26 mg、収率 63%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.53 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.98 (2H, s), 4.64 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.80–6.83 (1H, m), 7.12–7.15 (4H, m), 7.34–7.46 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

10 (実施例 39)

1- [1- (ブチルスルホニル) -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン 0.5 シュウ酸塩

メチル [(5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸
tert-ブチル (70 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、98 mg) お
15 よび塩化ブタン-1-スルホニル (230 mg) を用いて実施例 38 と同様の操作を行い、表題化合物を淡紫赤色の結晶として得た (収量 18 mg、収率 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.75 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.14–1.38 (4H, m), 2.56 (3H, s), 3.21 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.01 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.44
20 (5H, br), 7.48 (1H, s).

(実施例 40)

1- {1- [(4-イソプロポキシフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 0.5 シュウ酸塩

25 メチル [(5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸
tert-ブチル (70 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、98 mg) および塩化 4-イソプロポキシベンゼンスルホニル (201 mg) を用いて実施例

38と同様の操作を行い、表題化合物を淡赤色の結晶として得た（収量47mg、収率45%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.52 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.66–4.74 (1H, m), 6.35 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.14–7.16 (2H, m), 7.27 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.32–7.45 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

(実施例41)

10 1- {1- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

メチル [(5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (200mg)、水素化ナトリウム (60%油性、140mg) および塩化3-メトキシベンゼンスルホニル (433mg) を用いて実施例
15 36と同様の操作を行い、表題化合物を淡紫色の結晶として得た（収量186mg、収率68%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 6.76–6.77 (1H, m), 7.00–7.04 (1H, m), 7.15–7.18 (2H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.34–7.47 (4H, m), 7.73 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$).

(実施例42)

3- ({4- [(メチルアミノ) メチル] -2-フェニル-1H-ピロール-1-イル} スルホニル) ベンゾニトリル 塩酸塩

25 メチル [(5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (250mg)、水素化ナトリウム (60%油性、175mg) および塩化3-シアノベンゼンスルホニル (528mg) を用いて実施例3

6と同様の操作を行い、表題化合物を淡紫色の結晶として得た（収量195mg、収率58%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.52 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.11–7.13 (2H, m), 7.35–7.49 (3H, m), 7.68–7.78 (4H, m), 8.17–8.21 (1H, m), 9.16 (2H, br).

(実施例43)

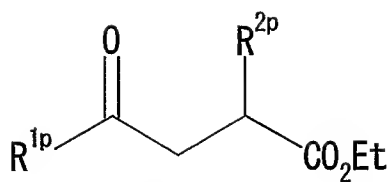
N-メチル-1-[5-フェニル-1-(3-チエニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

10 メチル[(5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル(250mg)、水素化ナトリウム(60%油性、140mg)および塩化チオフェン-3-スルホニル(340mg)を用いて実施例36と同様の操作を行い、表題化合物を淡紫色の結晶として得た（収量114mg、収率35%）。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.52 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 1.4Hz), 7.16–7.19 (2H, m), 7.34–7.45 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.98 (1H, dd, $J=3.0\text{Hz}$, 1.4Hz).

参考例に記載した化合物の構造を表1～表17に示す。

表 1



番号	R ^{1p}	R ^{2p}
1	フェニル	CN
1 3	フェニル	アセチル
2 3	2-メチルフェニル	CN
2 4	4-メトキシフェニル	CN
2 5	2-トリフルオロメチルフェニル	CN

表 2 に つ づ く。

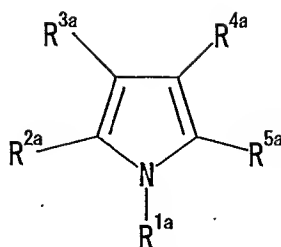
5

10

15

20

表 2



番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
2	H	フェニル	H	CO ₂ Et	Cl
3	H	フェニル	H	CO ₂ Et	H
4	トシル	フェニル	H	CO ₂ Et	H
5	トシル	フェニル	H	CH ₂ OH	H
6	トシル	フェニル	H	CHO	H
7	4-フルオロベンゼンスルホニル	フェニル	H	CH ₂ OH	H
8	4-フルオロベンゼンスルホニル	フェニル	H	CHO	H
9	メシル	フェニル	H	CH ₂ OH	H
10	メシル	フェニル	H	CHO	H
11	4-メトキシベンゼンスルホニル	フェニル	H	CO ₂ Et	H
12	4-メトキシベンゼンスルホニル	フェニル	H	CHO	H
14	H	フェニル	H	CO ₂ Et	Me
15	4-フルオロベンゼンスルホニル	フェニル	H	CO ₂ Et	Me
16	4-フルオロベンゼンスルホニル	フェニル	H	CHO	Me
17	トシル	4-フルオロフェニル	H	CHO	H
18	トシル	3-メチルフェニル	H	CHO	H
19	トシル	3-フルオロフェニル	H	CHO	H
20	2-メチルベンゼンスルホニル	フェニル	H	CHO	H
21	4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル	フェニル	H	CHO	H
22	4-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニル	フェニル	H	CHO	H
26	H	4-メトキシフェニル	H	CO ₂ Et	H
27	H	2-トリフルオロメチルフェニル	H	CO ₂ Et	H
28	ベンゼンスルホニル	4-フルオロフェニル	H	CO ₂ Et	H
29	4-フルオロベンゼンスルホニル	4-フルオロフェニル	H	CO ₂ Et	H
30	4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル	4-フルオロフェニル	H	CO ₂ Et	H
31	ベンゼンスルホニル	4-フルオロフェニル	H	CHO	H
32	トシル	2-メチルフェニル	H	CHO	H
33	4-フルオロベンゼンスルホニル	4-メトキシフェニル	H	CHO	H
34	4-フルオロベンゼンスルホニル	4-フルオロフェニル	H	CHO	H
35	4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル	4-フルオロフェニル	H	CHO	H
36	4-フルオロベンゼンスルホニル	2-トリフルオロメチルフェニル	H	CHO	H
37	トシル	2-トリフルオロメチルフェニル	H	CHO	H
38	ベンゼンスルホニル	フェニル	H	CHO	Me
39	H	H	H	CO ₂ Me	H

表 3 につづく。

表 3

40	H	Br	H	CO ₂ Me	H
41	4-メトキシベンゼンスルホニル	Br	H	CO ₂ Me	H
42	4-メトキシベンゼンスルホニル	Br	H	CHO	H
43	4-メトキシベンゼンスルホニル	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
44	トシル	フェニル	H	CH ₂ N ₃	H
45	H	H	メチル	CO ₂ Et	H
46	H	Br	メチル	CO ₂ Et	H
47	トシル	Br	メチル	CO ₂ Et	H
48	トシル	フェニル	メチル	CO ₂ Et	H
49	トシル	フェニル	メチル	CHO	H
50	トシル	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
51	ベンゼンスルホニル	Br	H	CO ₂ Me	H
52	ベンゼンスルホニル	Br	H	CH ₂ OH	H
53	ベンゼンスルホニル	Br	H	CHO	H
54	ベンゼンスルホニル	Br	H	CH ₂ NCH ₃	H
55	ベンゼンスルホニル	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
56	ベンゼンスルホニル	3-チエニル	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
57	ベンゼンスルホニル	フェニル	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
58	4-フルオロベンゼンスルホニル	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
59	4-フルオロベンゼンスルホニル	3-チエニル	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
60	3-クロロベンゼンスルホニル	Br	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
61	3-クロロベンゼンスルホニル	Ph	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
62	3-クロロベンゼンスルホニル	3-チエニル	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
63	3-クロロベンゼンスルホニル	4-フルオロフェニル	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H
64	H	フェニル	H	CH ₂ OH	H
65	H	フェニル	H	CHO	H
66	H	フェニル	H	CH ₂ NCH ₃ Boc	H

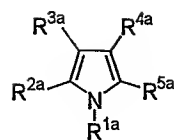
表 4 に つ づ く。

表 4

参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
73	H		H	CO ₂ Et	Cl
74	H		Me	CO ₂ Me	Cl
75	H		Me	CO ₂ Et	Me
76	H		H	CO ₂ Et	Me
77	H		H	CO ₂ Et	Me
78	H		H	CO ₂ Et	Cl
79	H		H	CO ₂ Et	H
80	H		Me	CO ₂ Me	H
81	H		H	CO ₂ Et	H
82	H		H	CO ₂ Me	H
83	H		Cl	CO ₂ Et	Me
84	H		H	CO ₂ Et	F
85	H		F	CO ₂ Et	Cl
86	H		F	CO ₂ Et	H
88	H	H	Me	CO ₂ Me	H
89	H	H	Et	CO ₂ Me	H
90	H	H	n-Pr	CO ₂ Me	H
91	H	H	i-Pr	CO ₂ Me	H
92	H	H		CO ₂ Me	H
94	H	n-Bu	H	CO ₂ Et	H

表 5 に つ づ く。

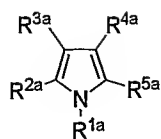
表 5



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
95	H		H	CO ₂ Et	H
96	H	H	H	CO ₂ Et	Me
97	H	Br	Me	CO ₂ Me	H
98	H	Br	Et	CO ₂ Me	H
99	H	Br	n-Pr	CO ₂ Me	H
100	H	Br	i-Pr	CO ₂ Me	H
101	H	Br		CO ₂ Me	H
102	H	Br	H	CO ₂ Et	Me
103		Br	n-Pr	CO ₂ Me	H
104		Br		CO ₂ Me	H
105	H		n-Pr	CO ₂ Me	H
106	H			CO ₂ Me	H
107	H		Me	CH ₂ OH	H
108	H		H	CH ₂ OH	H
109	H		Me	CHO	H
110	H		H	CHO	H
111	H		H	CHO	H
112	H		H	CHO	H
113	H		H	CHO	H

表 6 につづく。

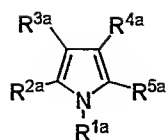
表 6



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
139		H	H	CO ₂ Et	Me
140		Br	Me	CO ₂ Me	H
141		Br	Me	CO ₂ Me	H
142		Br	Me	CO ₂ Et	H
143		Br	Me	CO ₂ Me	H
144		Br	Et	CO ₂ Me	H
145		Br	i-Pr	CO ₂ Me	H
146		Br	H	CO ₂ Me	H
147		Br	H	CO ₂ Me	H
148		Br	H	CO ₂ Et	Me
149			H	CO ₂ Et	Me
150			H	CO ₂ Et	Me
151			H	CO ₂ Et	H
152			H	CO ₂ Et	H
153			H	CO ₂ Et	H
154			H	CO ₂ Et	H
155			H	CO ₂ Et	H

表 7 につづく。

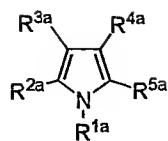
表 7



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
156			H	CO ₂ Et	H
157			H	CO ₂ Et	H
158			Me	CO ₂ Et	Me
159			H	CO ₂ Et	Me
160			H	CO ₂ Et	Me
161			n-Pr	CO ₂ Me	H
162				CO ₂ Me	H
163			Cl	CO ₂ Et	Me
164			H	CO ₂ Et	Cl
165			H	CO ₂ Et	F
166			F	CO ₂ Et	Cl
167			F	CO ₂ Et	H
168		n-Bu	H	CO ₂ Et	H
169			H	CO ₂ Et	H
170			Me	CO ₂ Me	H
171			Me	CO ₂ Me	H
172			Me	CO ₂ Et	H

表 8 に続く

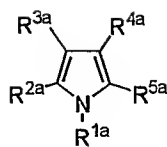
表 8



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
173			Me	CO ₂ Me	H
174			H	CO ₂ Et	Me
175			H	CO ₂ Me	H
176		H	H	CH ₂ OH	Me
177		Br	H	CH ₂ OH	H
178		Br	Et	CH ₂ OH	H
179			H	CH ₂ OH	Me
180			H	CH ₂ OH	H
181			H	CH ₂ OH	H
182			H	CH ₂ OH	Me
183			H	CH ₂ OH	Me
184			Me	CH ₂ OH	Me
185			n-Pr	CH ₂ OH	H
186				CH ₂ OH	H
187			H	CH ₂ OH	Cl
188			H	CH ₂ OH	F
189			F	CH ₂ OH	Cl
190			F	CH ₂ OH	H

表 9 に つ づ く。

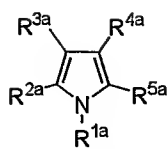
表 9



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
191		H	H	CHO	Me
192		Br	Et	CHO	H
193		Br	H	CHO	H
194			H	CHO	Cl
195			H	CHO	Me
196			H	CHO	H
197			H	CHO	H
198			H	CHO	Me
199			H	CHO	Me
200			Me	CHO	Me
201			n-Pr	CHO	Me
202				CHO	H
203			H	CHO	Cl
204			H	CHO	F
205			F	CHO	Cl
206			F	CHO	H
207		Br	Me	CHO	H

表 10 につづく。

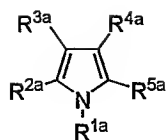
表 1 0



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
208	H		Me	CHO	H
209	H	Br	H	CHO	H
210			H	CHO	Me
211			H	CHO	H
212			Me	CHO	H
213			Me	CHO	H
214			H	CHO	Me
215			Cl	CHO	Me
216		n-Bu	H	CHO	H
217			H	CHO	H
218			H	CHO	H
219			H	CHO	H
220			H	CHO	H
221			H	CHO	H
222			H	CHO	H

表 1 1 に つ づ く。

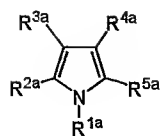
表 1 1



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
223			H	CHO	H
224			H	CHO	H
225			H	CHO	H
226			H	CHO	H
227			H	CHO	H
228			H	CHO	H
229			H	CHO	H
230			H	CHO	H
231			H	CHO	H
232			H	CHO	H
233			H	CHO	H
234			H	CHO	H
235			H	CHO	H
236			H	CHO	H

表 1 2 に つ づ く。

表 1 2



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
237			H	CHO	H
238			H	CHO	H
239			H	CHO	H
240			H	CHO	H
241			H	CHO	H
242			H	CHO	H
243			H	CHO	H
244			H	CHO	H
245			H	CHO	H
246			H	CHO	H
247			H	CHO	H
248			H	CHO	H
249			H	CHO	H
250			H	CHO	H

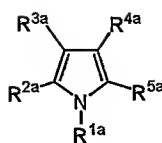
表 1 3 につづく。

表 1 3

参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
251			Me	CHO	H
252			Me	CHO	H
253			Me	CHO	H
254			Me	CHO	H
255			Me	CHO	H
256			Me	CHO	H
257			Me	CHO	H
258			Me	CHO	H
259			Me	CHO	H
260			Me	CHO	H
261			Me	CHO	H
262		Br	H	CHO	H

表 1 4 につづく。

表 1 4



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
263	H	H	H	CHO	Me
264		H	H	CHO	Me
265		Br	H	CHO	Me
266		Br	H	CHO	Me
267			H	CHO	Me
268			H	CHO	Me
269			Me	CHO	H
270		Br	H	CH ₂ NHMe	H
271		Br	i-Pr	CH ₂ NHMe	H
272		Br	H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
273		Br	H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
274		Br	H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
275		Br	Et	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
276		Br	i-Pr	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
277			Et	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H

表 1 5につづく。

表 1 5

参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
278			i-Pr		H
279			H		H
280			H		H
281			H		H
282			H		H
283			H		H
284			H		H
285			H		H
286			H		H
287			H		H
288			H		H
289			H		H
290			H		H

表 1 6 につづく。

表 1 6

参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
291			H		H
292	H	Br	H		H
293		Br	H		H
294			H		H
295			H		H
296			H		H
297			H		H
298			H		H
299			H		H
300			H		H
301			H		H
302			H		H
303			H		H
304			H		H
305			H		H

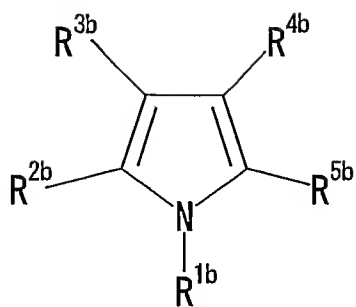
表 1 7 につづく。

表 1 7

参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
306			H		H
307			H		H
308	H		H		H
309	H		H		H
310	H		H		H
311			H		H
312			H		H
313			H		H
314			H		H
315		Br	H		Me
316			H		H
317			H		H

実施例に記載した化合物の構造を表 1 8 および表 1 9 に示す。

表 18



番号	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}
1	トシル	フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
2	4-フェニルベンゼン スルホニル	フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃	H
3	メシル	フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃	H
4	4-メトキシベンゼン スルホニル	フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
5	4-フルオロベンゼン スルホニル	フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	Me
6	トシル	4-フルオロ フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃	H
7	トシル	3-メチル フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
8	トシル	3-フルオロ フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
9	2-メチルベンゼン スルホニル	フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
10	4-トリフルオロメチル ベンゼンスルホニル	フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
11	4-フルオロ-2-メチ ルベンゼンスルホニル	フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
12	4-トリフルオロメチル ベンゼンスルホニル	フェニル	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂ (塩酸塩)	H
13	ベンゼンスルホニル	4-フルオロ フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
14	トシル	2-メチルフェニ ル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
15	4-フルオロベンゼン スルホニル	4-フルオロ フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃	H
16	4-トリフルオロメチル ベンゼンスルホニル	4-フルオロ フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃	H
17	4-フルオロベンゼン スルホニル	4-メトキシ フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃	H
18	4-フルオロベンゼン スルホニル	2-トリフルオロ メチルフェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
19	トシル	2-トリフルオロ メチルフェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H
20	ベンゼンスルホニル	フェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	Me
21	4-メトキシベンゼン スルホニル	2, 4-ジフルオ ロフェニル	H	CH ₂ NHCH ₃ (塩酸塩)	H

表 19 につづく。

表 19

22	4-メトキシベンゼン スルホン	4-フェノキシ フェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
23	4-メトキシベンゼン スルホン	2-ナフチル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
24	4-メトキシベンゼン スルホン	3-アミノフェニル	H	CH_2NHCH_3 (二塩酸塩)	H
25	4-メトキシベンゼン スルホン	5-ピリジル	H	CH_2NHCH_3 (二塩酸塩)	H
26	トシル	フェニル	H	CH_2NH_2 (塩酸塩)	H
27	トシル	フェニル	メチル	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
28	トシル	3-シアノフェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
29	トシル	4-シアノフェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
30	ベンゼンスルホン	3-チエニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
31	ベンゼンスルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
32	4-フルオロベンゼン スルホン	3-チエニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
33	3-クロロベンゼン スルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
34	3-クロロベンゼン スルホン	3-チエニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
35	3-クロロベンゼン スルホン	4-フルオロ フェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
36	4-クロロベンゼン スルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
37	3, 4-ジフルオロ ベンゼンスルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
38	2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾ フラン-5-イルスルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (0.5 シュウ酸塩)	H
39	ナフチルスルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (0.5 シュウ酸塩)	H
40	4-イソプロポキシ ベンゼンスルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (0.5 シュウ酸塩)	H
41	3-メトキシベンゼン スルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
42	3-シアノベンゼン スルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H
43	3-チエニルスルホン	フェニル	H	CH_2NHCH_3 (塩酸塩)	H

実施例 44～116 の化合物は以下に示す方法により合成した。

LC-MS 測定条件：下記の実施例において、HPLC-マススペクトル (L

C-MS) は以下の条件により測定した。

測定機器：マイクロマス社 ZMD、およびアジレントテクノロジー社 HP
1100

5 カラム：CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μ m, 1.5 X
35 mm

溶媒：A液；0.05%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.04%トリフル
オロ酢酸含有アセトニトリル

10 グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液=90/10），2.00分
（A液/B液=5/95），2.75分（A液/B液=5/95），2.76分
（A液/B液=90/10），3.45分（A液/B液=90/10）

注入量：2 μ l、流速：0.5 mL/min、検出法：UV220 nm

イオン化法：電子衝撃イオン化法（Electron Spray Ionization: ESI）

15 分取HPLC条件：下記の参考例および実施例において、分取HPLCによる
精製は以下の条件により行った。

機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMC Comb i Prep ODS-A, S-5 μ m, 50 X 20
mm

20 溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ
酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液=90/10），1.00分
（A液/B液=90/10），4.00分（A液/B液=10/95），8.5
0分（A液/B液=10/95），8.60分（A液/B液=90/10），8.
70分（A液/B液=90/10）

25 流速：20 mL/min、検出法：UV220 nm

その他の条件：

¹ H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてマー

キュリー 300 (300 MHz) で測定し、全 δ 値を ppm で示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。％は特に断らない限り重量パーセントを意味する。本明細書中における室温 (常温) とは、約 10℃ から約 35℃ の温度を表す。また、マイクロ波反応装置は、パーソナル

5 ケミストリー社のエムリスオプティマイザーを使用した。

(実施例 44)

1- [5- (3-フリル) -1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -1 H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン トリフルオロ酢酸塩

({5-ブromo-1- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -1 H-ピロール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (0.053 mmol)、フラン-3-ボロン酸 (0.100 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.0025 mmol) を、ジメトキシエタン (1.0 mL)、エタノール (0.3 mL)、アセトニトリル (0.2 mL) の混合溶媒に溶解し、0.5 mmol/l 炭酸ナトリウム水溶液 (0.3 mL) を加

15 え、封かん反応容器中、マイクロ波を照射して 150℃ で 4 分間攪拌した。反応終了後、反応液に水 (2 mL)、酢酸エチル (2 mL) を加えてしばらく攪拌した。有機層を PTFE チューブ (ポリテトラフルオロエチレン膜加工チューブ) に通して、目的化合物を含む溶液を得た。減圧下溶媒を留去した後、残留物に 10% テトラフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 (0.5 mL) を加え、50℃ で

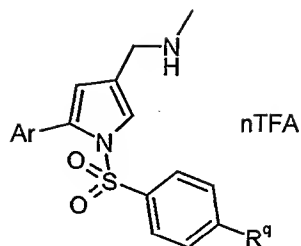
20 3 時間放置した。濃縮後、残渣を分取 HPLC で精製することにより、表題化合物を得た (13.5 mg、LC-MS 純度 97%)。

(実施例 45 ~ 86)

実施例 44 と同様の方法で、種々のボロン酸と反応させることにより、実施例 45 から実施例 86 の化合物を得た (表 20 および 21)。尚、代表化合物のプロトン NMR データを下記に示した (表 22)。

25

表 20



実施例	N	Ar	R ^q	LC/MS	
				HPLC purity (%)	m/e (M ⁺ +1)
45	2	3-ピリジル	メキシ	97	358
46	1	3-チエニル	メキシ	96	363
47	1	p-トリル	メキシ	96	371
48	1	4-シアノフェニル	メキシ	100	382
49	1	3, 5-ジメチルフェニル	メキシ	96	385
50	1	4-メキシフェニル	メキシ	97	387
51	1	4-クロロフェニル	メキシ	91	391
52	1	4-アセチルフェニル	メキシ	98	399
53	1	3-アセチルフェニル	メキシ	97	399
54	1	4-アミノカルボニルフェニル	メキシ	98	400
55	2	4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル	メキシ	98	400
56	1	4-(メチルチオ)フェニル	メキシ	81	403
57	1	ベンゾ[b]チオフェン-2-イル	メキシ	99	413
58	1	3-(アセチルアミノ)フェニル	メキシ	93	414
59	1	2, 4-ジメキシフェニル	メキシ	97	417
60	1	3-(トリフルオロメチル)フェニル	メキシ	94	425
61	1	4-(トリフルオロメチル)フェニル	メキシ	87	441
62	1	2-イソプロポキシフェニル	メキシ	99	415
63	1	3-(6-メキシ)ピリジル	メキシ	93	388
64	1	3-シアノフェニル	メキシ	98	382
65	1	3-フリル	メチル	98	331
66	2	3-ピリジル	メチル	100	342
67	1	3-チエニル	メチル	99	347
68	1	p-トリル	メチル	96	355
69	1	4-シアノフェニル	メチル	98	366
70	1	3, 5-ジメチルフェニル	メチル	93	369

(表 20 のつづき)

71	1	4-メトキシフェニル	メチル	99	371
72	1	4-クロロフェニル	メチル	93	375
73	1	4-アセチルフェニル	メチル	98	383
74	1	3-アセチルフェニル	メチル	98	383
75	1	4-アミノカルボニルフェニル	メチル	98	384

表 21 につく。

表 21

76	2	4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル	メチル	99	384
77	1	4-(メチルチオ)フェニル	メチル	96	387
78	1	ベンゾ[b]チオフェン-2-イル	メチル	99	397
79	1	3-(アセチルアミノ)フェニル	メチル	89	398
80	1	2, 4-ジメトキシフェニル	メチル	99	401
81	1	3-(トリフルオロメチル)フェニル	メチル	81	409
82	1	4-(トリフルオロメチル)フェニル	メチル	89	425
83	1	2-イソプロポキシフェニル	メチル	92	399
84	1	3-(ヒドロキシメチル)フェニル	メチル	91	371
85	1	3-(6-メトキシ)ピリジル	メチル	99	372
86	1	3-シアノフェニル	メチル	98	366

5 表 22

化合物	¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 300MHz); δ
実施例 48 (TFA salt)	2.50(3H, s), 3.82(3H, s), 3.99(2H, s), 6.49(1H, s), 7.03(2H, d, J=9.0Hz), 7.30-7.46(4H, m), 7.74(1H, s), 7.87(2H, d, J=6.0Hz), 8.65(2H, brs)
実施例 77 (TFA salt)	2.36(3H, s), 2.50(3H, s), 3.36(3H, s), 3.98(2H, s), 6.33(1H, s), 7.09(2H, d, J=6.0Hz), 7.20-7.40(6H, m), 7.66(1H, s), 8.69(2H, s)

(実施例 87)

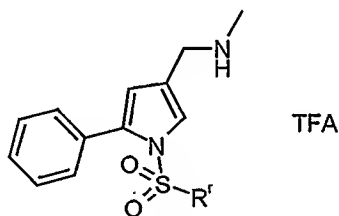
1- { 1- [(2, 5-ジクロロ-3-チエニル) スルホニル] -5-フェニル
 -1H-ピロール-3-イル } -N-メチルメタンアミン トリフルオロ酢酸塩
 10 水素化ナトリウム (60%油性、0.6 mmol) にメチル [(5-フェニル
 -1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (0.0

6 mm o 1) の DMF (1.8 mL) 溶液を加え、室温で 10 分間攪拌後、塩化 2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホン (0.18 mm o 1) を加えて室温で 30 分間攪拌した。水 (2 mL) を加えて攪拌後、ジクロロメタン (3 mL) で抽出した。抽出液を水 (2 mL) で 2 回洗浄して得られた溶液に、アミノ 5 メチルスカベンジャーランタン (商品名) 樹脂 (ミモトープス社、0.25 mm o 1) を加えて、室温で 1 時間攪拌後、ランタンを取り除いた。得られた溶液にトリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加え、室温で 3 日間放置した。溶媒を留去して得られた残渣を分取 HPLC で精製することにより、表題化合物を得た (8.1 mg、LC-MS 純度 100%)。

10 (実施例 88~116)

実施例 87 と同様の方法で、種々のスルホンクロリドと反応させることにより、実施例 88 から実施例 116 の化合物を得た (表 23)。尚、代表化合物のプロトン NMR データを下記に示した (表 24)。

表 23



15

実施例	R ^f	LC/MS	
		HPLC purity (%)	m/e (M ⁺ +1)
88	4-ビフェニル	100	403
89	m-トルイル	100	341
90	2, 4-ジクロロフェニル	100	395
91	2-メトキシ-4-メチルフェニル	100	371
92	2-クロロフェニル	100	361
93	4-カルボキシフェニル	99	371
94	3, 5-ジメチルフェニル	100	355
95	3, 5-ジクロロフェニル	93	395
96	4-tert-ブチルフェニル	99	383
97	n-プロピル	99	293

(表 2 3 のつづき)

98	エチル	100	279
99	3, 4-ジメトキシフェニル	95	387
100	3-クロロフェニル	100	361
101	4-シアノフェニル	98	352
102	3-シアノフェニル	98	352
103	2-シアノフェニル	99	352
104	2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル	96	385
105	3, 4-ジクロロフェニル	99	395
106	3-チエニル	96	333
107	フェニル	100	327
108	1-ナフチル	97	377
109	p-スチリル	99	353
110	4-エチルフェニル	100	355
111	2, 5-ジクロロフェニル	99	395
112	イソプロピル	100	293
113	2-(1-ナフチル)エチル	99	405
114	2-ナフチル	99	377
115	2, 4, 6-トリメチルフェニル	100	369
116	4-プロモフェニル	99	405

表 2 4

化合物	¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 300MHz); δ
実施例 91 (TFA salt)	2. 33(3H, s), 2. 63(3H, s), 3. 71(3H, s), 4. 02(2H, s), 6. 20(1H, s), 6. 51(1H, d, J=8. 1Hz), 6. 66(1H, s), 6. 99(2H, d, J=7. 5Hz), 7. 07(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 14(2H, t, J=7. 6Hz), 7. 23(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 61(1H, s), 9. 42(1H, s)
実施例 98 (TFA salt)	1. 05(3H, t, J=7. 3Hz), 2. 63(3H, s), 2. 93(2H, q, J=7. 5Hz), 3. 98(2H, s), 6. 40(1H, d, J=1. 9Hz), 7. 31-7. 55(6H, m), 9. 68(1H, s)
実施例 106 (TFA salt)	2. 60(3H, s), 3. 97(2H, s), 6. 26(1H, s), 6. 90(1H, d, J=5. 3Hz), 7. 18(2H, d, J=7. 3Hz), 7. 21-7. 49(5H, m), 7. 56(1H, s), 9. 61(1H, s)
実施例 112 (TFA salt)	1. 09(6H, d, J=6. 8Hz), 2. 63(3H, s), 2. 88-3. 04(1H, m), 3. 99(2H, s), 6. 40(1H, d, J=1. 9Hz), 7. 32-7. 51(6H, m), 9. 65(1H, s)

1- (2-クロロ-5-フェニル-1- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-イル) -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

2-クロロ-5-フェニル-1- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (160 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (150 mg) を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (44 mg) を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸 (10 mL) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:4→0:1) で精製した後、酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量98 mg、収率55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.43 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.38-7.48 (5H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

(実施例118)

1- {1- [(3-クロロフェニル) スルホニル] -2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

1- [(3-クロロフェニル) スルホニル] -2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (171 mg)、塩化メチルアンモニウム (311 mg) およびシアノヒドロホウ酸ナトリウム (103 mg) を用いて実施例4と同様の操作を行い、表記化合物を無色油状物として得た (収量64 mg、収率34%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.44 (3H, br s), 2.56 (3H,

s), 3.87 (2H, brs), 6.47 (1H, s), 7.18–7.22 (2H, m), 7.26–7.36 (6H, m), 7.47–7.50 (1H, m), 9.78 (2H, brs).

(実施例119)

5 N-メチル-1-(5-フェニル-1-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-イル)メタンアミン 塩酸塩

5-フェニル-1-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.41 g) のメタノール溶液 (12 mL) に塩化メチルアンモニウム (0.86 g) とシアノヒドロホウ酸ナ
10 トリウム (0.27 g) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:1) を用いて精製し、表題化合物の遊離塩基を油状物として
15 得た (0.32 g)。得られた油状物 (0.32 g) を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、減圧下に濃縮した。酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を白色結晶として得た (収量0.29 g, 収率63%)。

1H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.10–7.15 (2H, m), 7.32–7.43 (3H, m), 7.45–7.54 (4H, m), 7.75 (1H, d, J=1.7 Hz), 9.04 (2H, s).

(実施例120)

25 N-メチル-1-[5-フェニル-1-(2-チエニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

5-フェニル-1-(2-チエニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (180 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で40%メ

チルアミンメタノール溶液 (220 mg) を加えて 30 分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (64 mg) を加えて 10 分間攪拌した後、1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加えて 5 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 4 → 0 : 1) で精製した後、酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 171 mg、収率 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=3.9, 5.0\text{ Hz}$), 7.22-7.25 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J=1.4, 3.9\text{ Hz}$), 7.36-7.46 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=1.4, 5.0\text{ Hz}$), 9.10 (2H, br).

(実施例 121)

N-メチル-1-[2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (307 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に 40%メチルアミンメタノール溶液 (0.4 mL) と無水硫酸マグネシウム (268 mg) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に室温で水素化ホウ素ナトリウム (45 mg) を加えて 30 分間攪拌し、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）にて精製し、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た。得られた遊離塩基のメタノール溶液（5 mL）に 4 mol/L 塩化水素－酢酸エチル溶液（2.0 mL）を加え、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た（収量 85 mg、収率 23%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, br t, $J=5.1\text{ Hz}$), 2.55 (3H, s), 3.86 (2H, br s), 6.48 (1H, s), 7.00–7.02 (1H, m), 7.05–7.06 (1H, m), 7.18–7.20 (1H, m), 7.35–7.44 (4H, m), 7.50–7.55 (1H, m), 9.72 (2H, br s).

（実施例 122）

1-〔5-（4-フルオロフェニル）-2-メチル-1-（フェニルスルホニル）-1H-ピロール-3-イル〕-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

5-（4-フルオロフェニル）-2-メチル-1-（フェニルスルホニル）-1H-ピロール-3-カルバルデヒド（0.40 g）のメタノール溶液（20 mL）に塩化メチルアンモニウム（0.95 g）とシアノヒドロホウ酸ナトリウム（0.30 g）を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝1:0→1:2）を用いて精製し、表題化合物の遊離塩基を油状物として得た（0.30 g）。得られた油状物（0.30 g）を酢酸エチル（6 mL）に溶解し、4 mol/L 塩化水素－酢酸エチル溶液（3 mL）を加えた。減圧下に濃縮し、酢酸エチルから晶出することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量 0.31 g、収率 92%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.44 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.16–7.30 (4

H, m), 7.44–7.49 (2H, m), 7.57 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.69–7.75 (1H, m), 8.97 (2H, brs).

(実施例123)

N-エチル-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-(フェニ
5 ルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチルアミン 塩酸塩

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)-
1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.30 g) のメタノール溶液 (15 m
L) にエチルアミン (含量約70%, 0.17 g) とシアノヒドロホウ酸ナトリ
ウム (0.16 g, 2.6 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液
10 を減圧下に濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を塩基性シリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:0→
1:2) を用いて精製し、表題化合物の遊離塩基を油状物として得た (0.09
5 g)。得られた油状物 (0.095 g) を酢酸エチル (3 mL) に溶解し、4
15 mmol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。減圧下に濃縮し、酢
酸エチルから晶出することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量0.
082 g、収率23%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz),
2.48 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.1
20 6–7.31 (4H, m), 7.44–7.50 (2H, m), 7.58 (2H,
t, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.94 (2
H, brs)。

(実施例124)

1-[2,4-ジメチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-
25 ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

2,4-ジメチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロ
ール-3-カルバルデヒド (585 mg) を用いて実施例121と同様の操作を

行い、表題化合物を白色結晶として得た（収量140mg、収率22%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90 (3H, s), 2.41 (3H, br s), 2.64 (3H, s), 3.92 (2H, br s), 7.07–7.10 (2H, m), 7.26–7.45 (7H, m), 7.51–7.56 (1H, m), 9.62 (2H, br s).

（実施例125）

N-メチル-1-[5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-4-プロピル-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-4-プロピル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1.33g)、40%メチルアミンメタノール溶液 (877mg) および水素化ホウ素ナトリウム (474mg) を用いて実施例9と同様の操作を行い、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を無色結晶として得た（収量515mg、34%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.20–1.29 (2H, m), 2.16–2.21 (2H, m), 2.71 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.95–6.99 (2H, m), 7.25–7.54 (8H, m), 7.96 (1H, s), 9.83 (2H, br).

（実施例126）

1-[4,5-ジフェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン

4,5-ジフェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (202mg) をメタノール (2mL) およびテトラヒドロフラン (2mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (0.5mL) を加えて15分間攪拌した。反応液に室温で水素化ホウ素ナトリウム (22mg) を加えて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下において濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を白色結晶として得た（収量 181 mg、収率 87%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (1H, br s), 2.40 (3H, s), 3.61 (2H, s), 6.95–7.02 (4H, m), 7.08–7.19 (5H, m), 7.21–7.37 (5H, m), 7.46–7.52 (2H, m) .

（実施例 127）

1 – [2-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] – N-メチルメタンアミン 塩酸塩

2-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (440 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で 40%メチルアミンメタノール溶液 (494 mg) を加えて 30 分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (144 mg) を加えて 10 分間攪拌した後、1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加えて 5 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 3 : 7 → 0 : 1）で精製した後、酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量 308 mg、収率 61%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.43 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.61 (1H, s), 7.36–7.46 (5H, m), 7.62–7.69 (4H, m), 7.75–7.82 (1H, m), 8.97 (2H, br) .

（実施例 128）

1 – [2-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロ

ール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

2-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (110 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (130 mg) を加えて30分間攪拌した。

- 5 室温で水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸 (20 mL) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=
- 10 3:7→0:1) で精製した後、酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を淡黄色結晶として得た (収量32 mg、収率25%)。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.43 (3H, br), 3.88 (2H, br), 6.38 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.28-7.31 (2H, m), 7.40-7.44 (3H, m), 7.58-7.67 (4H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 9.00 (2H, br).
- 15

(実施例129)

- 1-[2-クロロ-4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩
- 20

- 2-クロロ-4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (140 mg) をメタノール (10 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (150 mg) を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (44 mg) を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸 (20 mL) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。
- 25

残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝3：7→0：10）で精製した後、酢酸エチル（5 mL）に溶解し、4 mmol/L塩化水素－酢酸エチル溶液（1 mL）を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量19 mg、収率12%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.44 (3H, s), 3.97 (2H, s), 7.33–7.42 (2H, m), 7.48–7.51 (3H, m), 7.67–7.70 (4H, m), 7.80–7.86 (1H, m), 8.94 (2H, br).

10 (実施例130)

1- [4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

4-フルオロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド（10 mg）をメタノール（5 mL）に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液（236 mg）を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム（12 mg）を加えて10分間攪拌した後、1 mmol/L塩酸（20 mL）を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル（5 mL）に溶解し、4 mmol/L塩化水素－酢酸エチル溶液（1 mL）を加えて減圧濃縮した後、酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量1 mg、収率9%）。

MS (ESI+): 345 (M+H)

(実施例131)

25 N-メチル-1-{2-メチル-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}メタンアミン 塩酸塩

2-メチル-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1

H-ピロール-3-カルバルデヒド (2.45 mg) のメタノール溶液 (5 mL) に 40% メチルアミン-メタノール溶液 (0.17 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にテトラヒドロほう酸ナトリウム (82 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 → 酢酸エチル) にて精製した。得られた無色油状物を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.5 mL) を加え、-20°C の冷凍庫中で 18 時間放置した。析出した結晶をろ取し、減圧乾燥することで、表題化合物を無色固体として得た (収量 42 mg、収率 15%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.31 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.15-7.60 (9H, m), 8.92 (2H, br).

15 (実施例 132)

N-メチル-1-[1-(2-メチルピリミジン-5-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 二塩酸塩

1-[(2-メチル-5-ピリミジン) スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1.48 mg) を無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、メチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (1.25 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (95 mg) のメタノール (3.0 mL) 溶液に加え、同温度で 20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.55 g)、炭酸水素ナトリウム (0.25 g) および水 (10 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解し、二酸化マンガン（75%化学処理品、1.5 g）を加え、室温で1時間攪拌した。反応物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→1:1）で精製することにより、表題化合物のN-Boc体を得た。得られたN-Boc体をエタノール（1 mL）に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（1 mL）を加えた。室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、固形物（67 mg）を得た。エタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色固体として得た（収量34 mg、収率18%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.53 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.18-7.20 (2H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.76-7.77 (1H, m), 8.59 (2H, s), 8.88 (2H, br), 1H 未検出。

15 (実施例133)

N-メチル-1-{4-メチル-[1-(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}メタンアミン 塩酸塩

4-メチル-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド（0.50 g）のメタノール溶液（15 mL）に塩化メチルアンモニウム（1.0 g）とシアノヒドロホウ酸ナトリウム（0.28 g）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→0:1）を用いて精製し、表題化合物の遊離塩基を得た。得られた遊離塩基の酢酸エチル溶液（10 mL）に4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（1 mL）を加えた。溶液を減圧濃縮後、残留物をエタノール-酢酸エチルか

ら再結晶することにより、表題化合物を無色固体として得た（収量208mg、収率36%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.77 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.96–6.99 (2
5 H, m), 7.08 (1H, s), 7.20–7.21 (1H, m), 7.35–7.52 (5H, m), 7.73 (1H, s), 9.07 (2H, br).

(実施例134)

1- { [1- (4-フルオロフェニル) スルホニル] -4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

10 1- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (0.23g) のテトラヒドロフラン溶液 (3mL) にメチルアミンの2mol/Lテトラヒドロフラン溶液 (0.9mL) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (68mg) のメタノール溶液 (5mL) に加え、室温で30分間攪拌した。反応液に
15 水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 → 0 : 1）を用いて精製し、表題化合物の遊離塩基を得た。得られた遊離塩基の酢酸エチル溶液 (3mL) に4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液
20 (0.5mL) を加えた。室温で30分間放置後、析出した結晶をろ取することにより、表題化合物を無色固体として得た（収量172mg、収率48%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.78 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.98–7.01 (2H, m), 7.35–7.45 (7H, m), 7.74 (1H, s), 9.01 (2H, br).

25 (実施例135)

N-メチル-1- [2-メチル-1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メタンアミン 二塩酸塩

2-メチル-5-フェニル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (235 mg) を用いて実施例9と同様の操作を行い、表題化合物の1当量のエタノール付加物を固体として得た (収量110 mg、収率39%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.43-2.50 (6H, m), 3.44 (2H, dd, $J=7.2, 14.1\text{ Hz}$), 3.91-3.94 (2H, m), 6.47 (1H, s), 7.21-7.43 (2H, m), 7.36-7.41 (3H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.53 (1H, s), 8.87-8.93 (3H, m), 2H 未検出.
- 10

(実施例136)

1-[4-クロロ-2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

- 15 4-クロロ-2-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (301 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (195 mg) および水素化ホウ素ナトリウム (106 mg) を用いて実施例9と同様の操作を行い、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を無色結晶として得た (収量146 mg、収率42%)。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 2.77 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 7.32-7.45 (7H, m), 7.47-7.59 (1H, m), 9.73 (1H, br), 1H 未検出.

(実施例137)

- 25 1-[5-ブチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

5-ブチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (553 mg) を用いて実施例134と同様の操作を行い、表題化合物を無

色固体として得た（収量425mg、収率65%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.79–0.85 (3H, m), 1.24–1.48 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.58–2.63 (2H, m), 3.91 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.54 (1H, s),
5 7.66–7.88 (5H, m), 8.91 (2H, br).

(実施例138)

1-[5-シクロヘキシル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

5-シクロヘキシル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (424mg) を用いて実施例134と同様の操作を行い、表題化合物を無色固体として得た（収量321mg、収率49%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10–1.35 (5H, m), 1.53–1.67 (5H, m), 2.48 (3H, s), 2.80–2.84 (1H, m), 3.90 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.51 (1H, s),
15 7.65–7.70 (2H, m), 7.76–7.87 (3H, m), 9.00 (2H, br).

(実施例139)

1-[5-シクロプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

20 5-シクロプロピル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (247mg) を用いて実施例134と同様の操作を行い、表題化合物を無色固体として得た。（収量175mg、収率59%）

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.22–0.27 (2H, m), 0.75–0.81 (2H, m), 1.97–2.05 (1H, m), 2.47 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.09 (1H, s), 7.55 (1H, s),
25 7.66–7.91 (5H, m), 8.92 (2H, br).

(実施例140)

N-メチル-1-(1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)メタンアミン 塩酸塩

1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (160 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (160 mg) を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (32 mg) を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸 (20 mL) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をメタノール (5 mL) に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフランから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量150 mg、収率83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.49 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.13-7.17 (2H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.77-7.87 (4H, m), 8.25-8.29 (1H, m), 9.08 (2H, br).
(実施例141)

1-(1-{[3-(エチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

1-{[3-(エチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (348 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (201 mg) および水素化ホウ素ナトリウム (109 mg) を用いて実施例9と同様の操作を行い、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を無色結晶として得た (収量250 mg、収率64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.61 (3H, s), 3.06 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.00 (2H,

s), 6.50 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.13–7.16 (2H, m), 7.29–7.41 (3H, m), 7.54–7.59 (1H, m), 7.65–7.68 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.87–7.89 (1H, m), 8.01–8.05 (1H, m), 9.80 (2H, br).

(実施例 142)

1- [1- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン塩酸塩

10 1- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (258 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (163 mg) および水素化ホウ素ナトリウム (87 mg) を用いて実施例 9 と同様の操作を行い、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を無色結晶として得た (収量 130 mg、
15 収率 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.19–4.28 (4H, m), 6.50 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.71–6.85 (3H, m), 7.17–7.35 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.82 (1H, br), 1H 未検出。

20 (実施例 143)

2- ({ 4- [(メチルアミノ) メチル] -2-フェニル-1H-ピロール-1-イル} スルホニル) ベンズニトリル 塩酸塩

2- [(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] ベンズニトリル (253 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (175 mg) および水素化ホウ素ナトリウム (95 mg) を用いて実施例 9 と同様の操作を行い、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を無色結晶として得た (収量 112 mg、収率 38%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.64 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.03-7.06 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.25-7.37 (3H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.84 (1H, br), 1H 未検出.

(実施例144)

4-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)ベンゾニトリル 塩酸塩

4-[(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]ベンゾニトリル (303 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (210 mg) および水素化ホウ素ナトリウム (113 mg) を用いて実施例9と同様の操作を行い、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を無色結晶として得た (収量36 mg、収率10%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.62 (3H, s), 4.01 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.11-7.14 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.90 (1H, br), 1H 未検出.

(実施例145)

2-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)安息香酸メチル

2-[(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]安息香酸メチル (664 mg) をメタノール (10 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (419 mg) を加えて30分間攪拌した。
25 反応液に0℃で水素化ホウ素ナトリウム (227 mg) を加えて1時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲル

カラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝１：１→０：１）を用いて精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（収量４７２ｍｇ、収率６８％）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (3H, s), 3.64 (2H, s),
 5 3.89 (3H, s), 6.22 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.18–7.35 (7H, m), 7.50–7.52 (2H, m).

(実施例１４６)

2-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)安息香酸メチル 塩酸塩
 10

2-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)安息香酸メチル(105mg)の酢酸エチル溶液(1mL)に4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(0.5mL)を室温で加えた。溶媒を減圧留去し、残留物を2-プロパノールとイソプロピルエーテルで結晶化
 15 した。得られた結晶を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た（収量６８ｍｇ、収率６０％）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.62 (3H, s), 3.87 (3H, s),
 4.03 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.11–7.33 (6H, m), 7.50–7.52 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.82 (1H, br), 1H 未検出。
 20

(実施例１４７)

3-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)安息香酸メチル

25 3-[(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]安息香酸メチル(1.32g)、４０％メチルアミンメタノール溶液(416mg)および水素化ホウ素ナトリウム(100mg)を用いて参考例１４５と

同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た（収量 668 mg、収率 49%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.91 (3H, s), 6.15 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.20–7.41 (7H, m), 7.48–7.52 (1H, m), 7.97–7.98 (1H, m), 8.13–8.16 (1H, m), 1H 未検出.

(実施例 148)

3-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)安息香酸メチル 塩酸塩

3-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)安息香酸メチル (91 mg) を用いて実施例 146 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た（収量 58 mg、収率 58%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.11–7.14 (2H, m), 7.22–7.28 (2H, m), 7.32–7.43 (2H, m), 7.51–7.55 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.92–7.93 (1H, m), 8.13–8.17 (1H, m), 2H 未検出.

(実施例 149)

2-クロロ-4-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)ベンゾニトリル 塩酸塩

2-クロロ-4-[(4-ホルミル-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]ベンゾニトリル (248 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (1.4 mL) および水素化ホウ素ナトリウム (28.9 mg) を用いて実施例 9 と同様の操作を行い、表題化合物を白色結晶として得た（収量 67.8 mg、収率 24%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.64 (3H, br s), 4.01 (2H, br s), 6.49 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.14-7.16 (2H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.72 (1H, br s), 9.95 (2H, br s).

(実施例150)

[1-(1, 3-ベンゾチアゾール-6-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン シュウ酸塩

1-(1, 3-ベンゾチアゾール-6-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (247 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (0.7 mL) および水素化ホウ素ナトリウム (31.3 mg) を用いて実施例126と同様の操作を行い、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た。得られた遊離塩基のエタノール溶液 (3 mL) にシュウ酸 (10 mg) を加え、反応液が均一になるまで加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た (収量20.3 mg、収率11%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.53 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.08-8.10 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.39-7.41 (2H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.69 (1H, s), 3H 未検出。

(実施例151)

1-{1-[(1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエン-6-イル) スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}-N-メチルメタンアミン

1-[(1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-6

ーイル) スルホニル] - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド (114 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (0.3 mL) および水素化ホウ素ナトリウム (10.8 mg) を用いて実施例 126 と同様の操作を行い、表題化合物を白色固体として得た (収量 76.3 mg、収率 65%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (3H, s), 3.36–3.40 (2H, m), 3.48–3.53 (2H, m), 3.59 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.24–7.41 (7H, m), 7.50–7.53 (1H, m), 7.66–7.67 (1H, m), 1H 未検出。

(実施例 152)

- 10 1 - [1 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イルスルホニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - イル] - N - メチルメタンアミン 塩酸塩

- 1 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イルスルホニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド (180 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で 40%メチルアミンメタノール溶液 (190 mg) を加えて 30 分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (56 mg) を加えて 10 分間攪拌した後、1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加えて 5 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 3 : 7 \rightarrow 0 : 1) で精製した後、酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 126 mg、収率 61%)。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.23–7.26 (2H, m), 7.34–7.62 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.77–7.78 (1H, m), 7.96–7.98 (1H, m), 8.

0.8–0.11 (1H, m), 9.23 (2H, br).

(実施例 153)

N-メチル-1-(1-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)メタンアミン 塩酸塩

- 5 1-(1-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (60 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (120 mg) を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (30 mg) を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール=1:0→7:3) で精製した後、メタノール (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量42 mg、収率62%)。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.13–7.16 (2H, m), 7.34–7.47 (3H, m), 7.63–7.68 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.03–8.08 (2H, m), 9.11 (2H, br).

(実施例 154)

1-[3-(1-{[4-(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)フェニル]エタノン 0.5 シュウ酸塩

- 25 1-[(3-アセチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (200 mg) をメタノール (30 mL) に溶解し、室温でメチルアミン塩酸塩 (192 mg) を加えて30分間攪拌した。室温でトリ

- アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (360 mg) を加えて2時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール=1:0→7:3) で精製した後、酢酸エチル (10 mL) に溶解し、シユウ酸 (50 mg) を加えて15分間攪拌した。晶出した結晶をろ取することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量6.7 mg、収率3%)。

MS (ESI+) : 369 (M+H)

(実施例155)

- 10 N-メチル-1-{1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}メタンアミン 塩酸塩
- 1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (750 mg) をメタノール (50 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (1.64 g) を加えて30分間攪拌した。
- 15 室温で水素化ホウ素ナトリウム (240 mg) を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸 (100 mL) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を粗品として得た。得られた粗遊離塩基の一部 (50 mg)
- 20 g) をメタノール (10 mL) に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量43 mg、収率5%)。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, t, J=5.1 Hz), 3.98 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.52 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.12-7.16 (2H, m), 7.33-7.46 (3H, m), 7.80-8.01 (4H, m), 8.51-8.55 (1H, m), 9.21 (2H, br).

(実施例 156)

N-メチル-1-[5-フェニル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1
H-ピロール-3-イル]メタンアミン 二塩酸塩

- 5-フェニル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (230 mg) を無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、2 mol/L メチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (76 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に加え、同温度で20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル-メタノール=1:0→1:1) で精製し、さらにHPLC (ODS, 0.1%トリフルオロ酢酸含有水-0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル=97:3→0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル) で精製することにより、表題化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。得られたトリフルオロ酢酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) とエタノール (5 mL) を加え、減圧下に濃縮した。酢酸エチル-エタノールから晶出し、表題化合物を得た (収量85 mg, 収率29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50 (3H, s), 3.97-4.00 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.14-7.16 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 8.84-8.86 (1H, m), 9.08 (2H, br), 1H 未検出。

(実施例 157)

1-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル] -5-フェニル

—1H—ピロール—3—イル}—N—メチルメタンアミン 塩酸塩

- 1 — [(6—メトキシピリジン—3—イル) スルホニル] —5—フェニル—1
H—ピロール—3—カルバルデヒド (59 mg) を無水テトラヒドロフラン (5
mL) に溶解し、メチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (0.2
5 5 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (1
9 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に加え、同温度で 20 分間攪拌した。反応
液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (展開溶媒: 酢酸エチル—メタノール = 1 : 0 → 1 : 1) で精製すること
10 により、表題化合物の遊離塩基 (48 mg) を得た。得られた遊離塩基を酢酸エチ
ル (2 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素—酢酸エチル溶液 (3 mL) を加
え、室温で 30 分間放置後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄すること
により、表題化合物を得た (収量 39 mg、収率 58%)。

- ¹H—NMR (DMSO—d₆) δ : 2.50 (3H, s), 3.90 (3H,
15 s), 3.98 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.91—6.94 (1
H, m), 7.16—7.18 (2H, m), 7.36—7.45 (3H, m),
7.59—7.63 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.09—8.10
(1H, m), 8.91 (2H, br)。

(実施例 158)

- 20 N—メチル—1—[1—(4—メチルアミノピリジン—3—イルスルホニル)—
5—フェニル—1H—ピロール—3—イル] メタンアミン 二塩酸塩

1—(6—クロロ—3—ピリジンスルホニル)—5—フェニル—1H—ピロ
ール—3—カルバルデヒド (100 mg) を用いて実施例 157 と同様の操作を行
い、表題化合物を得た (収量 58 mg、収率 47%)。

- 25 ¹H—NMR (DMSO—d₆) δ : 2.50 (3H, s), 2.78 (3H,
s), 3.95—3.99 (2H, m), 6.39—6.42 (2H, m), 7.
20—7.23 (3H, m), 7.35—7.43 (3H, m), 7.63 (1

H, s), 7.82–7.85 (2H, m), 9.00 (2H, br), 1H
未検出.

(実施例159)

N-メチルー1-[1-(2-メチルアミノピリジン-3-イルスルホニル)-
5-フェニルー1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 二塩酸塩

1-(2-クロロピリジン-3-イルスルホニル)-5-フェニルー1H-ピ
ロール-3-カルバルデヒド (173mg) をテトラヒドロフラン (10mL)
に溶解し、メチルアミンの2mol/Lテトラヒドロフラン溶液 (1.25m
L) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (76
10 mg) のメタノール溶液 (2mL) に加え、室温で20分間攪拌した後、飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル→酢酸エチル-メタノール=
1:4) にて精製し、表題化合物の遊離塩基を得た。得られた遊離塩基のエタノ
ール溶液 (3mL) に4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (1mL) を加え
15 た。溶媒を減圧下留去し、エタノールから再結晶し、表題化合物を得た (収量1
26mg、収率59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50 (3H, s), 2.77 (3H,
d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.95–3.99 (2H, m), 4.80 (1H, br),
20 6.28–6.30 (1H, m), 6.41–6.47 (2H, m), 7.
10–7.19 (3H, m), 7.32–7.44 (3H, m), 7.88 (1
H, s), 8.25–8.27 (1H, m), 9.19 (2H, br).

(実施例160)

N-メチルー1-[1-(2-メチルアミノピリミジン-5-イルスルホニル)-
25 -5-フェニルー1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

1-(2-クロロピリミジン-5-イルスルホニル)-5-フェニルー1H-
ピロール-3-カルバルデヒド (100mg) を用いて実施例157と同様の操

作を行い、表題化合物を得た（収量64mg、収率57%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 2.80–2.82 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.23–7.26 (2H, m), 7.39–7.43 (3H, m), 7.66–7.67 (1H, m), 7.96–7.97 (1H, m), 8.11–8.12 (1H, m), 8.48–8.52 (1H, m), 8.97 (2H, br).

（実施例161）

1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン

10 塩酸塩

5-(2-フルオロフェニル)-1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (550mg) をメタノール (55mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (1.05g) を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (154mg) を加えて10分間攪拌した後、1mol/L塩酸 (100mL) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をメタノール (10mL) に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量400mg、収率65%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.48 (3H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.30 (3H, s), 3.98 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.07–7.12 (1H, m), 7.20–7.26 (2H, m), 7.50–7.57 (1H, m), 7.86–7.90 (4H, m), 8.29–8.33 (1H, m), 9.31 (2H, br).

（実施例162）

1- [1- { [3- (エチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -5- (2-フルオロフェニル) -1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン塩酸塩

- 1- { [3- (エチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -5- (2-フル
 5 オロフェニル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (181mg)、40%
 メチルアミンメタノール溶液 (100mg) および水素化ホウ素ナトリウム (54mg) を用いて実施例9と同様の操作を行い、酢酸エチルとエタノールの混合
 溶媒で再結晶することで、表題化合物を無色結晶として得た (収量107mg、
 収率53%)。
- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (3H, t, J=7.5Hz),
 2.49-2.51 (3H, m), 3.37 (2H, q, J=7.5Hz), 3.
 98 (2H, brs), 6.57 (1H, d, J=2.1Hz), 7.07-7.
 12 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.50-7.55 (1
 H, m), 7.81-7.90 (4H, m), 8.24-8.28 (1H, m),
 15 9.06 (2H, br).

(実施例163)

2- { [2- (2-フルオロフェニル) -4- [(メチルアミノ) メチル] -1H-ピロール-1-イル] スルホニル} ベンゾニトリル 塩酸塩

- 2- { [2- (2-フルオロフェニル) -4-ホルミル-1H-ピロール-1-
 20 -イル] スルホニル} ベンゾニトリル (370mg) をメタノール (20mL)
 に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (811mg) を加えて3
 0分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (120mg) を加えて10分
 間攪拌した後、1mol/L塩酸 (50mL) を加えて5分間攪拌した。反応液
 に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽
 25 出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮
 した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エ
 チル-メタノール=1:0→7:3) で精製した後、メタノール (10mL) に

溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（2 mL）を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量280 mg、収率66%）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.52 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.03-7.18 (3H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.90-7.95 (1H, m), 8.14-8.17 (1H, m), 9.28 (2H, br)。

10 (実施例164)

4- { [2- (2-フルオロフェニル) -4- [(メチルアミノ) メチル] -1H-ピロール-1-イル] スルホニル} ベンゾニトリル 塩酸塩

4- { [2- (2-フルオロフェニル) -4-ホルミル-1H-ピロール-1-イル] スルホニル} ベンゾニトリル (385 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (844 mg) を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (124 mg) を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸 (50 mL) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-メタノール=1:0→7:3）で精製した後、メタノール (10 mL) に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量274 mg、収率62%）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.

6.2–7.66 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.05–8.09 (2H, m), 9.25 (2H, br).

(実施例 165)

1 – {5 – (2 – フルオロフェニル) – 1 – [(2 – フルオロフェニル) スルホ
5 ニル] – 1H – ピロール – 3 – イル} – N – メチルメタンアミン 塩酸塩

5 – (2 – フルオロフェニル) – 1 – [(2 – フルオロフェニル) スルホニ
ル] – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド (330 mg) をメタノール (33
mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (370 mg) を加
えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (108 mg) を加えて
10 10分間攪拌した後、1 mol/L 塩酸 (50 mL) を加えて5分間攪拌した。
反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチ
ルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減
圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:
酢酸エチル – メタノール = 1 : 0 → 7 : 3) で精製した後、メタノール (5 m
15 L) に溶解し、4 mol/L 塩化水素 – 酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えて減圧
濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結
晶として得た (収量 266 mg、収率 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.51 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.01–7.30 (5H, m), 7.44–7.52 (2H, m), 7.79–7.85 (2H, m), 9.28 (2H, br).

(実施例 166)

1 – [5 – (2 – フルオロフェニル) – 1 – (ピリジン – 3 – イルスルホニル) – 1H – ピロール – 3 – イル] – N – メチルメタンアミン フマル酸塩

25 5 – (2 – フルオロフェニル) – 1 – (ピリジン – 3 – イルスルホニル) – 1H – ピロール – 3 – カルバルデヒド (1.52 g) をメタノール (30 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (3.57 g) を加えて30

分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム（523 mg）を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸（50 mL）を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残

- 5 留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル－メタノール＝1：0→7：3）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を淡黄色の油状物として得た（収量1.30 g）。得られた遊離塩基（750 mg）を酢酸エチル（30 mL）に溶解し、室温でフマル酸（278 mg）のメタノール（3 mL）溶液を滴下した。30分間攪拌の後、得られた結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量912 mg、収率74%）。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.43 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.47 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.07–7.13 (1H, m), 7.19–7.26 (2H, m), 7.49–7.56 (1H, m), 7.59–7.64 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.86–7.90 (1H, m), 8.56–8.57 (1H, m), 8.87–8.89 (1H, m), 3H 未検出。

（実施例167）

- N-メチル-1-（1-（[3-（メチルスルホニル）フェニル]スルホニル）-5-[2-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピロール-3-イル）メタンアミン 塩酸塩

- 1-（[3-（メチルスルホニル）フェニル]スルホニル）-5-[2-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピロール-3-カルバルデヒド（300 mg）をメタノール（30 mL）に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液（510 mg）を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム（75 mg）を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸（30 mL）を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカ

リ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル－メタノール＝１：０→７：３）で精製した後、メタノール（５ｍＬ）に溶解し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル溶液（２ｍＬ）を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量２１４ｍｇ、収率６４％）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : ２．４６－２．５０（３Ｈ，ｍ）３．３０（３Ｈ，ｓ），３．９９－４．０３（２Ｈ，ｍ），６．５４（１Ｈ，ｄ， $J=1.7\text{ Hz}$ ），７．１６－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．６４－７．９６（７Ｈ，ｍ），８．３２－８．３５（１Ｈ，ｍ），９．２０（２Ｈ，ｂｒ）。

（実施例１６８）

N－メチル－１－{１－（ピリジン－３－イルスルホニル）－５－[２－（トリフルオロメチル）フェニル]－１Ｈ－ピロール－３－イル}メタンアミン 二塩酸塩

１－（ピリジン－３－イルスルホニル）－５－[２－（トリフルオロメチル）フェニル]－１Ｈ－ピロール－３－カルバルデヒド（３４０ｍｇ）をメタノール（３４ｍＬ）に溶解し、室温で４０％メチルアミンメタノール溶液（６９５ｍｇ）を加えて３０分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム（１０２ｍｇ）を加えて１０分間攪拌した後、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１０ｍＬ）を加えて５分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル－メタノール＝１：０→７：３）で精製した後、酢酸エチル（５ｍＬ）に溶解し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル溶液（１ｍＬ）を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を淡赤色結晶として得た（収量２８８ｍｇ、収率６９％）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : ２．４７（３Ｈ，ｔ， $J=5.5\text{ Hz}$ ），

4. 00 (2H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 6. 60 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 7. 18–7. 21 (1H, m), 7. 63–7. 81 (4H, m), 7. 91–8. 00 (2H, m), 8. 58 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 8. 90–8. 92 (1H, m), 9. 48–9. 57 (2H, m), 1H 未検出.

5 (実施例 169)

N-メチル-1-[5-(2-メチルフェニル)-1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

5-(2-メチルフェニル)-1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (250 mg) をメタノール (25 mL) に溶解し、室温で 40%メチルアミンメタノール溶液 (482 mg) を加えて 30 分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (71 mg) を加えて 10 分間攪拌した後、1 mol/L 塩酸 (30 mL) を加えて 5 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール = 1 : 0 → 7 : 3) で精製した後、メタノール (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 156 mg、収率 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 82 (3H, s), 2. 49 (3H, s), 3. 29 (3H, s), 4. 00 (2H, s), 6. 45 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 6. 83–6. 85 (1H, m), 7. 11–7. 21 (2H, m), 7. 31–7. 37 (1H, m), 7. 78–7. 89 (4H, m), 8. 29–8. 33 (1H, m), 9. 31 (2H, br).

(実施例 170)

N-メチル-1-[1-(フェニルスルホニル)-5-(ピリジン-2-イル)]

—1H-ピロール-3-イル] メタンアミン シュウ酸塩

1- (フェニルスルホニル) -5- (ピリジン-2-イル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (78 mg) をメタノール (10 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (100 mg) を加えて30分間攪拌した。

- 5 室温で水素化ホウ素ナトリウム (29 mg) を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸 (20 mL) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール=
- 10 1:0→7:3) で精製した後、酢酸エチル (10 mL) に溶解し、シュウ酸 (50 mg) を加えて15分間攪拌した。晶出した結晶をろ取することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量47 mg、収率45%)。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.55 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.74-7.91 (5H, m), 8.44-8.46 (1H, m).
- 15

(実施例171)

1- {1- [(3, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル] -5- (ピリジン-2-イル) -1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

- 20 1- [(3, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル] -5- (ピリジン-2-イル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (100 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、室温で40%メチルアミンメタノール溶液 (112 mg) を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (33 mg) を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸 (20 mL) を加えて5分間攪拌した。
- 25 反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:

酢酸エチル)で精製した後、メタノール(5 mL)に溶解し、4 mmol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(1 mL)を加えて減圧濃縮した。残留物をメタノール-テトラヒドロフラン混液(1:10)から結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た(収量89 mg、収率71%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.53 (3H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.39–7.43 (1H, m), 7.56–7.58 (1H, m), 7.73–7.94 (4H, m), 8.09–8.15 (1H, m), 8.48–8.50 (1H, m), 9.22 (2H, br).

10 (実施例172)

1-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イルスルホニル)-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

- 15 1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イルスルホニル)-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(295 mg)、40%メチルアミンメタノール溶液(179 mg)および水素化ホウ素ナトリウム(87 mg)を用いて実施例9と同様の操作を行い、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を無色結晶として得た(収量159 mg、収率48%)。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.20–4.29 (4H, m), 6.73–6.76 (1H, m), 6.84–6.88 (2H, m), 7.04–7.08 (2H, m), 7.28–7.40 (3H, m), 7.72 (1H, s), 9.79 (2H, br).

25 (実施例173)

1-{1-[(2,5-ジメトキシフェニル)スルホニル]-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

1 — [(2, 5-ジメトキシフェニル) スルホニル] — 4-メチル-5-フェ
 ニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (330 mg)、40%メチルアミ
 ンメタノール溶液 (199 mg) および水素化ホウ素ナトリウム (97 mg) を
 用いて実施例9と同様の操作を行い、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結
 5 晶することで、表題化合物を無色結晶として得た (収量201 mg、収率5
 4%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90 (3H, s), 2.70 (3H, s),
 3.51 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.5
 7 (1H, d, J=3.3 Hz), 6.82-6.89 (3H, m), 6.99
 10 -7.03 (1H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.78 (1H,
 s), 9.79 (1H, br), 1H 未検出.

(実施例174)

1 — [1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルスルホニ
 ル) — 4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] — N-メチルメ
 15 タンアミン 塩酸塩

1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルスルホニル)
 — 4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (391 m
 g)、40%メチルアミンメタノール溶液 (233 mg) および水素化ホウ素ナ
 トリウム (126 mg) を用いて実施例9と同様の操作を行い、酢酸エチルとエ
 20 タノールの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を無色結晶として得た (収
 量194 mg、収率45%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90 (3H, s), 2.64 (3H, s),
 4.02 (2H, s), 4.20-4.28 (4H, m), 6.73-6.76
 (1H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 7.04-7.07 (2H,
 25 m), 7.19-7.40 (3H, m) 7.71 (1H, m), 9.75 (1H,
 br), 1H 未検出.

(実施例175)

1 - (1 - { [3 - (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} - 4 - メチル
- 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - N - メチルメタンアミン 塩酸
塩

4 - メチル - 1 - { [3 - (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} - 5
5 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド (191 mg) を用いて実施
例 134 と同様の操作を行い、表題化合物を固形物として得た (収量 159 mg、
収率 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.78 (3H, s), 2.56 (3H,
s), 3.28 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.99-7.03 (2
10 H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.75-7.88 (4H, m),
8.24-8.29 (1H, m), 8.92 (2H, br)。

(実施例 176)

N - メチル - 1 - { 4 - メチル - 5 - フェニル - 1 - (3 - チエニルスルホニ
ル) - 1 H - ピロール - 3 - イル } メタンアミン 塩酸塩

15 4 - メチル - 5 - フェニル - 1 - (3 - チエニルスルホニル) - 1 H - ピロー
ル - 3 - カルバルデヒド (290 mg) を用いて実施例 134 の合成と同様の操
作を行い、表題化合物を固形物として得た (収量 208 mg、収率 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.79 (3H, s), 2.57 (3H,
s), 3.98 (2H, s), 6.98-7.04 (3H, m), 7.35-7.
20 43 (3H, m), 7.69-7.73 (2H, m), 7.73-7.90 (1
H, m), 8.93 (2H, br)。

(実施例 177)

N - メチル - 1 - [4 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 5 -
フェニル - 1 H - ピロール - 3 - イル] メタンアミン 二塩酸塩

25 4 - メチル - 5 - フェニル - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 1 H -
ピロール - 3 - カルバルデヒド (171 mg) を用いて実施例 157 と同様の操
作を行い、表題化合物を得た (収量 110 mg、収率 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.79 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.96–4.00 (2H, m), 6.98–7.01 (2H, m), 7.36–7.43 (3H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.79–7.82 (2H, m), 8.43–8.44 (1H, m), 8.84–8.86 (1H, m), 9.13 (2H, br), 1H 未検出.

(実施例178)

N-メチルー1-[4-メチルー1-(ピリジン-2-イルスルホニル)-5-フェニルー1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

4-メチルー5-フェニルー1-(ピリジン-2-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (262 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、メチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (1.0 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (76 mg) のメタノール溶液 (5 mL) に加え、室温で20分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチルーメタノール = 1:0 → 1:1) にて精製し、さらに HPLC (ODS、0.1% トリフルオロ酢酸含有水-0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル = 9:1 → 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル) で精製することにより、表題化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。得られたトリフルオロ酢酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル (3 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え、室温で30分間放置後、析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物を得た (収量 141 mg、収率 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.79 (3H, s), 2.59 (3H, s), 4.01 (2H, s), 6.88–6.90 (2H, m), 7.27–7.

4.5 (4H, m), 7.71–7.74 (2H, m), 7.95–7.99 (1H, m), 8.68–8.70 (1H, m), 8.88 (2H, br).

(実施例179)

1 – {1 – [(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニル] – 4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} – N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

1 – [(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニル] – 4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (294 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、メチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (1.0 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。40℃に加温し、さらに4時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (76 mg) のメタノール溶液 (5 mL) に加え、室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9:1 → 0:1) にて精製し、表題化合物の遊離塩基を得た。得られた遊離塩基の酢酸エチル溶液 (3 mL) に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。室温で30分間放置後、析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物を得た (収量 196 mg、収率 53%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.79 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.60 (3H, m), 3.45 (3H, s), 3.95–3.99 (2H, m), 4.86 (1H, br), 6.99–7.01 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.32–7.39 (3H, m), 7.59 (1H, s), 8.96 (2H, br).

(実施例180)

1 – {1 – [(5-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル] – 4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} – N-

メチルメタンアミン 塩酸塩

1-[(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド
(378 mg)を用いて実施例179と同様の操作を行い、表題化合物を固形物
5 として得た(収量238 mg、収率55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.97-6.99 (2H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.73 (1H, s), 8.90 (2H, br)。

10 (実施例181)

1-{1-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}-N-メチルメタン
アミン 塩酸塩

1-[(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スル
15 ホニル]-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド
(295 mg)を用いて実施例180に示す化合物の遊離塩基(297 mg)を
油状物として得た。得られた油状物をトルエン(10 mL)およびメタノール
(10 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(50%含水、30 mg)と2
0%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液(309 mg)を加え、水素雰囲気
20 下室温で24時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸
エチル溶液(5 mL)に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(1 mL)
を加えた。室温で30分間放置後、析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄する
ことにより、表題化合物を得た(収量221 mg、収率72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.80 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.59 (3H, m), 3.63 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.99-7.02 (2H, m), 7.35-7.40 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.87 (2H, br)。

(実施例 182)

1- { 1- [(2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル) スルホニル] -4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル } -N-メチルメタンアミン トリフルオロ酢酸塩

- 5 1- [(2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル) スルホニル] -4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (27.7 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) にメチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (0.1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (7.6 mg) のメタノール溶液 (1 mL) に加え、室温で
- 10 20 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を HPLC (ODS、0.1% トリフルオロ酢酸含有水-0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル (97:3) → 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリルのみ) で精製し、ジイソプロピルエーテルから粉末化させることにより、表題化合物を固形物として得た (収量 12.1 mg、
- 15 収率 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.80 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.05-7.07 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.67

20 (1H, s), 8.62 (2H, br)。

(実施例 183)

[5- (2-フルオロフェニル) -4-メチル-1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

- 5- (2-フルオロフェニル) -4-メチル-1- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド (382 mg) のメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に 40% メチルアミンメタノール溶液 (1.1 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水素化ホウ
- 25

素ナトリウム (51 mg) を加え、さらに15分間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物の遊離塩基を得た (収量 342 mg)。得られた遊離塩基 (336 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5.0 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た (収量 197 mg、収率 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.76 (3H, s), 2.59 (3H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.01 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.03–7.08 (1H, m), 7.21–7.28 (2H, m), 7.51–7.64 (2H, m), 7.82–7.86 (2H, m), 8.53 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.80–8.89 (3H, m)。

(実施例 184)

N-メチルー [2-メチルー1-(フェニルスルホニル)-5-(3-ピリジル)-1H-ピロール-3-イル] メタンアミン 0.5 シュウ酸塩

2-メチルー1-(フェニルスルホニル)-5-(3-ピリジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (276 mg) のメタノール (2 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に 40% メチルアミンメタノール溶液 (1.0 mL) と無水硫酸マグネシウム (270 mg) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応液に室温で水素化ホウ素ナトリウム (43 mg) を加えて30分間攪拌した。反応混合物を減圧下において濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開

溶媒：酢酸エチル) にて精製し、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た。得られた遊離塩基のエタノール溶液 (4 mL) にシュウ酸 (18 mg) のエタノール溶液 (2 mL) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た (収量103 mg、収率59%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.28 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.64 (2H, s), 6.42 (1H, s), 7.40-7.46 (3H, m), 7.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 8.45 (1H, t, J=0.9 Hz), 8.54-8.57 (1H, m), 2H 未検出。

(実施例185)

N-メチル- [2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタンアミン シュウ酸塩

2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (386 mg) のメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に40%メチルアミンメタノール溶液 (1.5 mL) と無水硫酸マグネシウム (319 mg) を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応液に室温で水素化ホウ素ナトリウム (62 mg) を加えて30分間攪拌した。反応混合物を減圧下において濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル) にて精製し、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た。得られた遊離塩基のエタノール溶液 (4 mL) にシュウ酸 (29 mg) のエタノール溶液 (2 mL) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をエタノールから再結晶すること

により、表題化合物を白色結晶として得た（収量 59.6 mg、収率 44%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.46 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.45–7.48 (2H, m), 7.53–7.60 (3H, m), 7.68–7.72 (1H, m), 3H 未検出。

(実施例 186)

N-メチル-1-[4-メチル-1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

4-メチル-1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (549 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) にメチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (1.7 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (126 mg) のメタノール溶液 (10 mL) に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-メタノール = 1:0 → 4:1）を用いて精製し、表題化合物の遊離塩基を得た。得られた遊離塩基の酢酸エチル溶液 (10 mL) に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。室温で 30 分間放置後、析出物をろ取し、エタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色固体として得た（収量 400 mg、収率 63%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.81 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.83–6.85 (1H, m), 7.19–7.21 (1H, m), 7.38–7.41 (2H, m), 7.50–7.60 (3H, m), 7.67–7.74 (2H, m), 9.01 (2H, br).

(実施例 187)

1-[5-フェニル-1-(4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェ

ニル} スルホニル) - 1 H-ピロール- 3 -イル] - N-メチルメタンアミン
塩酸塩

アルゴン雰囲気下、5-フェニル-1 H-ピロール- 3 -カルバルデヒド (1
7 1 m g) をテトラヒドロフラン (1 0 m L) に溶解し、水素化ナトリウム (6
5 0 %油性、6 0 m g) を加えて室温で1 5 分間攪拌した。1 5 -クラウン- 5
(0. 3 0 m L) を加えて同温度でさらに1 5 分攪拌した後、塩化4 - [(トリ
フルオロメチル) スルホニル] ベンゼンスルホニル (4 3 2 m g) を加えた。反
応液を室温で3 0 分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を
水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留
10 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=
9 : 1 → 4 : 1) を用いて精製し、5-フェニル-1 - ({ 4 - [(トリフルオ
ロメチル) スルホニル] フェニル} スルホニル) - 1 H-ピロール- 3 -カルバ
ルデヒド (1 9 1 m g) を橙色固形物として得た。得られた5-フェニル-1 -
({ 4 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル} スルホニル) - 1 H
15 -ピロール- 3 -カルバルデヒド (1 9 1 m g) に対し、実施例1 7 9 の合成と
同様の操作を行い、表題化合物を固形物として得た (収量8 6 m g、収率4
0 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 5 0 (3 H, s), 4. 0 0 (2 H,
s), 6. 4 9 (1 H, s), 7. 0 8 - 7. 1 0 (2 H, m), 7. 3 1 - 7.
20 4 4 (3 H, m), 7. 7 5 - 7. 8 1 (3 H, m), 8. 2 6 - 8. 2 9 (2
H, m), 8. 8 9 (2 H, br).

(実施例1 8 8)

1 - [5-フェニル-1 - ({ 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェ
ニル} スルホニル) - 1 H-ピロール- 3 -イル] - N-メチルメタンアミン
25 塩酸塩

塩化3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] ベンゼンスルホニルを用いて
実施例1 8 7 と同様の操作を行い、表題化合物を固形物として得た (収量9 0 m

g、収率28%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.11–7.14 (2H, m), 7.33–7.45 (3H, m), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.01–8.05 (1H, m), 8.12–8.15 (1H, m), 8.15–8.52 (1H, m), 8.91 (2H, br).

(実施例189)

1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-(3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

5-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (189mg) と塩化3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンゼンスルホニル (432mg) を用いて実施例187と同様の操作を行い、表題化合物を固形物として得た (収量78mg、収率15%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.10–7.25 (3H, m), 7.51–7.60 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.06–8.11 (1H, m), 8.22–8.25 (1H, m), 8.54–8.56 (1H, m), 8.91 (2H, br).

(実施例190)

N-メチル-1-[4-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

4-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (920mg) のテトラヒドロフラン溶液 (20mL) を -78℃に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5mol/Lトルエン溶液 (6.3mL) を滴下し、-78℃でさらに30分間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸 (25mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽

和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のアセ
トニトリル溶液 (20 mL) を 0℃ に冷却し、テトラ-*n*-プロピルアンモニウ
ム ペルルテナート (110 mg)、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (5
54 mg) およびモレキュラーシーブス 4A 粉末 (2.0 g) を加え、室温で 2
5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルに懸濁し、セライトで
ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1 → 2 : 1) にて精製し、4-メチル
-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1*H*-ピロール-3-カルバル
デヒドを茶色油状物として得た (収量 461 mg、収率 55%)。4-メチル-
10 5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1*H*-ピロール-3-カルバルデ
ヒド (460 mg) をメタノール (25 mL) に溶解し、塩化メチルアンモニウ
ム (952 mg) およびシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (266 mg) を加
えた。室温で 1 時間攪拌した後、減圧下に濃縮した。残留物を水に溶解し、飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を
15 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残
留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸
エチル = 9 : 1 → 酢酸エチル) にて精製した。得られた油状物を酢酸エチル (5
mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.5 mL) を加え、
析出した結晶をろ取し、減圧乾燥することで、表題化合物を無色固体として得た
20 (収量 196 mg、収率 37%)。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.78 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.30-7.65 (6H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.91 (2H, br)。

25 (実施例 191)

1-{1-[(3-クロロフェニル) スルホニル] -4-メチル-5-フェニル
-1*H*-ピロール-3-イル} -*N*-メチルメタンアミン 塩酸塩

1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(700 mg)のテトラヒドロフラン溶液(15 mL)を-78℃に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.5 mol/Lトルエン溶液(4.3 mL)を滴下し、-78℃でさらに30分間
5 攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸(20 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のアセトニトリル溶液(20 mL)を0℃に冷却し、テトラ-n-プロピルアンモニウム ペルルテナート(76 mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド(377 mg)およびモレキュラーシーブス4A粉末(1.5 g)を加え、
10 室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を酢酸エチルに懸濁し、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→2:1)にて精製し、1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒドを茶色固体として得た(収量565 mg、収率8
15 8%)。1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-4-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(560 mg)をメタノール(25 mL)に溶解し、塩化メチルアンモニウム(1.05 g)およびシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(294 mg)を加えた。室温で1時間攪拌した後、減圧下に濃縮した。残留物を水に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム
20 で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→酢酸エチル)にて精製した。得られた油状物を酢酸エチル(5 mL)に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(0.5 mL)を加え、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥すること
25 とで、表題化合物を無色固体として得た(収量154 mg、収率24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.77 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.30-7.

6.0 (6H, m), 7.65–7.80 (2H, m), 8.99 (2H, br).
(実施例192)

5 – ({ 4 – [(メチルアミノ) メチル] – 2 – フェニル – 1 H – ピロール – 1 – イル } スルホニル) ピリミジン – 2 – アミン

- 5 1 – (2 – クロロピリミジン – 5 – イルスルホニル) – 5 – フェニル – 1 H – ピロール – 3 – カルバルデヒド (139 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (4 mL) にアンモニアの 0.5 mol/L オキサン溶液 (4 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。
- 10 残渣をテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に溶解し、メチルアミンの 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (0.75 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) のメタノール溶液 (2 mL) に加え、室温で 5 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
- 15 減圧濃縮した。残渣を HPLC (ODS、0.1% トリフルオロ酢酸含有水 – 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル = 9 : 1 → 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル) で精製することにより、表題化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。得られたトリフルオロ酢酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗
- 20 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することで晶出した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物を無色固体として得た (収量 23 mg、収率 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.27 (3H, s), 3.52 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.26–7.40 (6H, m), 7.94 (2
25 H, br), 8.00 (2H, s), 1H 未検出。

(実施例193)

1 – [(イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン – 6 – イルスルホニル) – 5 – フェ

ニル-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

- 窒素雰囲気下、1-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イルスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (242 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を -78℃ に冷却し、攪拌しながら、ジイソブチルアルミニウムの 1.5 mol/L トルエン溶液 (2.0 mL) を加えた。同温度で 1 時間攪拌後、1 時間かけて -20℃ に昇温させた。水 (30 mL) を加え、同温度で 5 分攪拌後、10 分間かけて 0℃ に昇温させた。酢酸エチル (20 mL) を加え、同温度で 15 分攪拌後、室温で 20 分間攪拌した。ゲル状になった反応物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液から有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、二酸化マンガ
- ン (75% 化学処理品、2.0 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残渣を無水テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、メチルアミンの 2 mol/L
- テトラヒドロフラン溶液 (0.6 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム (45 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に加え、同温度で 20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をテトラヒドロ
- フラン (10 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.22 g)、炭酸水素ナトリウム (84 mg) と水 (5 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、二酸化マンガ
- ン (75% 化学処理品、1.0 g) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 19 : 1 → 0 : 1) で精製することにより、表題化合物の N-Boc 体を得た。得られた N-Boc 体をエタノール (1 mL) に溶解し、

4 m o l / L 塩化水素－酢酸エチル溶液（1 m L）を加えた。室温で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルーエタノールから粉末化させて、表題化合物を褐色固体として得た（収量8.5 m g、収率3%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50 (3H, s), 4.02–4.05 (2H, m), 6.49 (1H, s), 7.16–7.19 (2H, m), 7.32–7.44 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.92–7.99 (2H, m), 8.29–8.30 (1H, m), 8.97 (2H, br), 9.23–9.24 (1H, m), 1H 未検出。

(実施例194)

10 N-メチルー1-[1-(ピリダジーン-3-イルスルホニル)-5-フェニルー1H-ピロール-3-イル]メタンアミン フマル酸塩

窒素雰囲気下、1-(ピリダジーン-3-イルスルホニル)-5-フェニルー1H-ピロール-3-カルボン酸エチル（567 m g）のテトラヒドロフラン（16 m L）溶液を-78℃に冷却し、攪拌しながら、ジイソブチルアルミニウムの1.5 m o l / L トルエン溶液（6.4 m L）を加えた。反応液を1時間かけて-20℃に昇温させた。水（75 m L）を加え、同温度で5分攪拌後、10分間かけて0℃に昇温させた。酢酸エチル（75 m L）を加え、同温度で15分攪拌後、室温で20分間攪拌した。反応物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液から有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（30 m L）に溶解し、二酸化マンガ（75%化学処理品、5.0 g）を加え、室温で1時間攪拌した。反応物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残渣を無水テトラヒドロフラン（15 m L）に溶解し、メチルアミンの2 m o l / L テトラヒドロフラン溶液（1.5 m L）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水素化ホウ素ナトリウム（66 m g）のメタノール（5 m L）溶液に加え、同温度で20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をHPLC（ODS、0.1%トリフルオロ酢酸含有水→0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル=9:1→0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル）で精製することにより、表題化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。得られたトリフルオロ酢酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、表題化合物の遊離塩基（59 mg）を得た。得られた遊離塩基（59 mg）をメタノール（2 mL）と酢酸エチル（2 mL）に溶解し、フマル酸（21 mg）を加えた。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル→メタノールから再結晶することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た（収量41 mg、収率6%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.42 (3H, s), 3.82 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.47 (2H, s), 7.09–7.12 (2H, m), 7.29–7.38 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.80–7.83 (1H, m), 7.91–7.96 (1H, m), 9.48–9.50 (1H, m), 3H 未検出。

(実施例195)

N, N-ジメチル-1-[5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド（140 mg）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）に室温で水素化ナトリウム（60%油性、66 mg）を加えて30分間攪拌した。15-クラウン-5（361 mg）を滴下して30分間攪拌した後、ベンゼンスルホニルクロリド（217 mg）を加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール-酢酸エチル=9:1→4:1）で精製することにより、5-フェニル-1-(フェニルスルホ

ニル) - 1 H-ピロール- 3 -カルバルデヒドを無色油状物として得た。得られた油状物をメタノール (20 mL) に溶解し、室温でジメチルアミンの 2 mol / L テトラヒドロフラン溶液 (4.1 mL) を加えて 30 分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム (93 mg) を加えて 10 分間攪拌した後、1 mol / L 塩酸 (30 mL) を加えて 5 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール=4:1) で精製した後、酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol / L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 200 mg、収率 65%)。

¹ H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.67 (6H, s), 4.12 (2H, s), 6.48 (1H, br), 7.13-7.17 (2H, m), 7.32-7.43 (5H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.58-7.73 (1H, m), 7.80 (1H, br)。

(実施例 196)

N, N-ジメチル-1-[5-フェニル-1-(3-チエニルスルホニル)-1 H-ピロール-3-イル] メタンアミン 塩酸塩

5-フェニル-1 H-ピロール-3-カルバルデヒド (100 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に室温で水素化ナトリウム (60%油性、47 mg) を加えて 30 分間攪拌した。15-クラウン-5 (257 mg) を滴下して 30 分間攪拌した後、塩化 (3-チエニル) スルホニル (160 mg) を加え、更に 1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→3:2) で精製することにより、5-フェニル-1-(3-チエニルスルホニル)-1 H-ピロール-3-カルバルデヒドを無色油状物として得た。

得られた油状物をメタノール（10 mL）に溶解し、室温でジメチルアミンの2 mol/Lテトラヒドロフラン溶液（2.1 mL）を加えて30分間攪拌した。室温で水素化ホウ素ナトリウム（47 mg）を加えて10分間攪拌した後、1 mol/L塩酸（30 mL）を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-メタノール=4:1）で精製した後、酢酸エチル（5 mL）に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（1 mL）を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶として得た（収量70 mg、収率45%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.67 (6H, s), 4.12 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.00-7.02 (1H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 7.33-7.44 (3H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.99-8.00 (1H, m), 10.84 (1H, br).

(実施例197)

N, N-ジメチル-1- {5-フェニル-1- (3-ピリジンスルホニル) -1H-ピロール-3-イル} メタンアミン 二塩酸塩

5-フェニル-1- (3-ピリジンスルホニル) -1H-ピロール-3-カルバルデヒド（230 mg）をジクロロメタン（20 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.52 mL）、塩酸ジメチルアミン（302 mg）、水素化（トリアセトキシ）ホウ酸ナトリウム（1.06 g）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-メタノール=1:0→1:1）を用いて精製し、表記化合物の遊離塩基を得た。得られた遊離

塩基を酢酸エチル（3 mL）に溶解し、4 mol/L塩化水素－酢酸エチル溶液（1 mL）とエタノール（2 mL）を加え、減圧下に濃縮した。エタノールから晶出し、表記化合物を得た（収量138 mg、収率45%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.67–2.69 (6H, m), 4.12–4.14 (2H, m), 6.54 (1H, s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.35–7.45 (3H, m), 7.54–7.59 (1H, m), 7.64–7.84 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.84–8.86 (1H, m), 10.50 (1H, br).

(実施例198)

10 1-[4-エチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[4-エチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(589 mg)を用いて実施例33と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色固体として得た（収量149 mg、収率30%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.25 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.71 (3H, br s), 4.09 (2H, br s), 6.97–7.00 (2H, m), 7.25–7.45 (7H, m), 7.49–7.54 (1H, m), 7.93 (1H, s), 9.92 (2H, br s).

(実施例199)

1-[4-イソプロピル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[4-イソプロピル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(218 mg)を用いて実施例33と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た（収量57 mg、収率30%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, J=7.2 Hz), 2.60–2.70 (1H, m), 2.83 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.92–6.96 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.32–7.40 (3H, m), 7.45–7.54 (3H, m), 8.02 (1H, s), 10.2 (1H, br), 1H 未検出.

(実施例200)

2-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)安息香酸 塩酸塩

2-[(4- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル } -2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸 (256 mg) を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を室温で加えた。同温度で3時間攪拌した後、メタノールを加えて反応液を均一系とし、活性炭を加えてセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルで結晶化した。得られた結晶を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒で再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た (収量110 mg、収率50%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.49–2.55 (3H, m), 4.01 (2H, br), 6.50 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.07–7.10 (2H, m), 7.24–7.29 (2H, m), 7.33–7.38 (1H, m), 7.46–7.51 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.66–7.77 (2H, m), 9.15 (2H, br)。

(実施例201)

3-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)安息香酸 塩酸塩

3-[(4- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル } -2-フェニル-1H-ピロール-1-イル) スルホニル] 安息香酸 (10

5 mg) を用いて実施例 200 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 58 mg、収率 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50–2.51 (3H, m), 3.99 (2H, br s), 6.45 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.11–7.13 (2H, m), 7.32–7.42 (3H, m), 7.64–7.66 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.19–8.22 (1H, m), 8.95 (2H, br), 1H 未検出。

(実施例 202)

3-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル} スルホニル) ベンズアミド 塩酸塩

[(1-({3-(アミノカルボニル)フェニル} スルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メチル] メチルカルバミン酸 tert-ブチル (193 mg) を用いて実施例 33 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 95 mg、収率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49–2.51 (3H, m), 3.98 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.32–7.47 (4H, m), 7.57–7.64 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.14–8.21 (2H, m), 9.00 (2H, br)。

(実施例 203)

N-シクロプロピル-3-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル} スルホニル) ベンズアミド 塩酸塩

{ [1-({3-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル} スルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (162 mg) を用いて実施例 33 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 42 mg、収率 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.57–0.74 (4H, m), 2.4

8 (3H, b r s), 2.80–2.88 (1H, m), 3.97 (2H, b r s), 6.46 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.11–7.13 (2H, m), 7.32–7.48 (4H, m), 7.59 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.74 (1H, d, J=3.9 Hz), 9.12 (2H, b r).

(実施例204)

N-メチル-3-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)ベンズアミド 塩酸塩

10 メチル{[1-({3-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]メチル}カルバミン酸

t e r t-ブチル (157 mg) を用いて実施例33と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量59 mg、収率43%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.48–2.52 (3H, m), 2.78 (3H, d, J=4.5 Hz), 3.97 (2H, b r s), 6.46 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.10–7.13 (2H, m), 7.31–7.47 (4H, m), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.77 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.91–7.92 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.75 (1H, q, J=4.5 Hz), 9.07 (2H, b r).

(実施例205)

N, N-ジメチル-3-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)ベンズアミド 塩酸塩

25 {[1-({3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸

t e r t-ブチル (168 mg) を用いて実施例33と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量80 mg、収率55%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49–2.51 (3H, m), 2.77 (3H, brs), 2.97 (3H, brs), 3.97 (2H, brs), 6.47 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.13–7.16 (2H, m), 7.32–7.47 (5H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.73–7.76 (2H, m), 9.02 (2H, br).

(実施例206)

N-メチル-1-(1-{[3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)メタンアミン塩酸塩

10 メチル[(1-{[3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]スルホニル}-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(164mg)を用いて実施例33と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た(収量95mg、収率66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 3.26 (2H, br), 3.50–3.80 (6H, m), 3.96 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.15–7.18 (2H, m), 7.24–7.40 (5H, m), 7.48–7.49 (1H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 2H 未検出。

(実施例207)

20 2-[3-(4-{(メチルアミノ)メチル}-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル)フェニル]プロパン-2-オール

[1-(5-フェニル-1-{[3-(1-メチル-1-ヒドロキシエチル)フェニル]スルホニル}-1H-ピロール-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(334mg)のエタノール(4mL)溶液に4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(4.0mL)を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下において濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和

食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。
 残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）
 にて精製し、表題化合物を白色固体として得た（収量 203 mg、収率 76 %）。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (6H, s), 2.44 (3H, s),
 5 3.59 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.23–7.
 37 (8H, m), 7.44–7.46 (1H, m), 7.59–7.62 (1
 H, m), 2H 未検出。

（実施例 208）

2-フルオロ-4-（{4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H
 10 -ピロール-1-イル}スルホニル）ベンゾニトリル 塩酸塩

（{1-[(4-シアノ-3-フルオロフェニル)スルホニル]-5-フェニ
 ル-1H-ピロール-3-イル}メチル）カルバミン酸 tert-ブチル（54.
 7 mg）および 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液（4 mL）を用いて実施
 例 30 と同様の操作を行い、表題化合物を白色固体として得た（収量 6.9 mg、
 15 収率 14 %）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.65 (3H, br s), 4.01 (2H,
 br s), 6.49 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.15–7.17 (3H,
 m), 7.31–7.35 (3H, m), 7.40–7.43 (1H, m), 7.
 60–7.65 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.9
 20 3 (2H, br s)。

（実施例 209）

N-メチル-1-（5-フェニル-1-（{3-（1H-テトラゾール-5-イ
 ル）フェニル}スルホニル）-1H-ピロール-3-イル）メタンアミン 塩酸
 塩

25 メチル[（5-フェニル-1-（{3-（1H-テトラゾール-5-イル）フ
 ェニル}スルホニル）-1H-ピロール-3-イル）メチル]カルバミン酸
 tert-ブチル（52 mg）のメタノール溶液（10 mL）に 4 mol/L 塩

化水素-酢酸エチル溶液 (2 ml) を加え、65℃で1.5時間攪拌した後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物を結晶として得た (収量42 mg、収率86%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=5.6 Hz), 6.45 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.14 (1H, s), 7.27-7.37 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J=1.1, 10.0 Hz), 7.72-7.81 (2H, m), 8.08 (1H, t, J=1.7 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.98 (2H, brs).

10 (実施例210)

2-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)ベンゾニトリル 0.5シユウ酸塩

{[(2-シアノフェニル)スルホニル-5-(3-ピリジル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル (178 mg)

15 を用いて実施例30と同様の操作を行い、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た。得られた遊離塩基のエタノール溶液 (4 mL) にシユウ酸 (10 mg) のエタノール溶液 (2 mL) を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をメタノールから再結晶することにより、表題化合物を白色固体として得た (収量49 mg、収率32%)。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.40 (3H, s), 3.77 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.73-7.79 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.10-8.13 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.55-8.57 (1H, m), 2H 未検出.

(実施例211)

N-メチル-1-(1-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル})

5 -5- (3-チエニル) -1H-ピロール-3-イル) メタンアミン 塩酸塩
 メチル [(1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -5-
 (3-チエニル) -1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸 *tert*-
 ブチル (302 mg) を用いて実施例 33 と同様の操作を行い、表題化合物を
 白色固体として得た (収量 46 mg、収率 18%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.98-7.00 (1H, m), 7.37-7.38 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 7.77-7.87 (4H, m), 8.25-8.28 (1H, m), 9.00 (2H, brs).

10 (実施例 212)

N-メチル-1- (1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -5-
 (ピリジン-3-イル) -1H-ピロール-3-イル) メタンアミン 二
 塩酸塩

15 メチル [(1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル} -5-
 (ピリジン-3-イル) -1H-ピロール-3-イル) メチル] カルバミン酸
tert-ブチル (300 mg) を用いて実施例 30 と同様の操作を行い、表題
 化合物を白色固体として得た (収量 85 mg、収率 42%)。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.46 (3H, t, J=5.4 Hz), 3.30 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=5.4 Hz), 5.67 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.66-7.70 (1H, m), 7.78 (1H, brs), 7.86-7.95 (4H, m), 8.28-8.32 (1H, m), 8.52 (1H, brs), 8.75-8.76 (1H, m), 9.31 (2H, brs).

(実施例 213)

25 1- [1- (2-クロロピリジン-3-イルスルホニル) -5-フェニル-1H-
 ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{ [1- (2-クロロ-3-ピリジンスルホニル) -5-フェニル-1H-ピ

ロールー 3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (70 mg) の酢酸エチル溶液 (3 mL) に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、エタノール-酢酸エチルから晶出して、表題化合物を得た (収量 29 mg、収率 49%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.56 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.99–7.02 (2H, m), 7.25–7.36 (4H, m), 7.66–7.69 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.60–8.62 (1H, m), 8.79 (2H, br).

(実施例 214)

- 10 N-メチルー 1- [1- (5-メチルー 3-ピリジンスルホニル) -5-フェニルー 1H-ピロールー 3-イル] メタンアミン フマル酸塩
- { [1- (6-クロロ-5-メチルー 3-ピリジンスルホニル) -5-フェニルー 1H-ピロールー 3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (237 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に撹拌しながら、ヒドラジ
- 15 ン (160 mg) を室温で加えた。同温度で 3 時間撹拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、二酸化マンガン (75% 化学処理品、1.0 g) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応物をセライトを用いてろ過し、セライトを酢酸エ
- 20 チルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサーン-酢酸エチル = 19:1 \rightarrow 1:1) で精製することにより、表題化合物の N-Boc 体 (129 mg) を得た。得られた N-Boc 体をエタノール (2 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。室温で 2 時間撹拌後、溶媒を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナト
- 25 リウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣 (93 mg) をメタノール (3 mL) に溶解し、フマル酸 (29 mg) を加えた。室温で 30 分間放置後、

析出した結晶をろ取り、メタノールで洗浄することにより、表題化合物を無色固体として得た（収量 91 mg、収率 40%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.27 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.75 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.47 (2H, s),
 5 7.15–7.17 (2H, m), 7.36–7.45 (4H, m), 7.58 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.68 (1H, s), 3H 未検出.

(実施例 215)

5-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)ピリジン-2-オール 塩酸塩

10 { [1-(6-クロロ-3-ピリジンスルホニル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (175 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3.8 mL) を加え、50°C で 2 日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
 15 乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 19 : 1 → 0 : 1）にて精製し、表題化合物の遊離塩基を得た。得られた遊離塩基のエタノール溶液 (1 mL) に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えた。室温で 4 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、エタノール-酢酸エチルから晶出し、表題化合物を得た（収量 40 mg、
 20 収率 27%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 3.97–4.01 (2H, m), 6.32–6.36 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.20–7.23 (4H, m), 7.37–7.48 (3H, m), 7.66 (1H, s), 8.94 (2H, br), 12.35 (1H, br).

25 (実施例 216)

5-({4-[(メチルアミノ)メチル]-2-フェニル-1H-ピロール-1-イル}スルホニル)ピリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

アルゴン雰囲気下、{ [1- (6-クロロ-3-ピリジンスルホニル) -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (100 mg)、シアン化亜鉛 (II) (51 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (50 mg) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) の混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19 : 1 → 7 : 3) で精製することにより、表題化合物の N-Boc 体を得た。得られた N-Boc 体を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、エタノールから晶出し、表題化合物を得た (収量 57 mg、収率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.15-7.17 (2H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.04-8.07 (1H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 9.03 (2H, br)。

(実施例 217)

N-メチル-1- {1- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メタンアミン 二塩酸塩

({ [1- (6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -5-フェニル-1H-ピロール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (113 mg, 0.26 mmol) をエタノール (2 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に濃縮後、残渣をエタノールから再結晶し、表題化合物を得た (収量 40 mg, 収率 38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50-2.53 (6H, m), 3.9

7.399 (2H, m), 6.46 (1H, s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.38–7.44 (4H, m), 7.65–7.75 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.98 (2H, br), 1H 未検出.

(実施例218)

5 N-メチル-1-[1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

{[1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル (182 mg) を用いて実施例217と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量64 mg、収率41%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.60 (3H, s), 3.98 (2H, br s), 6.57 (1H, br s), 7.00 (1H, br d, J=4.5 Hz), 7.16 (1H, br s), 7.26–7.31 (2H, m), 7.70 (2H, br s), 8.61 (1H, br s), 8.73 (1H, br s), 9.86 (2H, br s).

(実施例219)

1-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

{[5-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル (293 mg) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を0℃で加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を6%炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下して塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:9) で精製し、表題化合物の遊離塩基を淡黄色油状物として得た。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル

溶液 (1 mL) を加えた後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-エタノールで再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 110 mg、収率 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.47–2.51 (3H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.52–6.53 (1H, m), 7.15–7.26 (4H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 7.79–7.85 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.85–8.87 (1H, m) 9.22 (2H, br), 1H 未検出.

(実施例 220)

10 N-メチル-1-[5-(2-メチルフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 二塩酸塩

メチル { [5-(2-メチルフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル } カルバミン酸 tert-ブチル (210 mg) を用いて実施例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 67 mg、収率 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80 (3H, s), 2.49–2.53 (3H, m), 4.00 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.13–7.22 (2H, m), 7.33–7.39 (1H, m), 7.59–7.63 (1H, m), 7.80–7.85 (2H, m), 8.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.88–8.90 (1H, m), 9.27 (2H, br), 1H 未検出.

(実施例 221)

25 1-[5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

{ [5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(ピリジン-3-イル

スルホニル) - 1H-ピロール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸

tert-ブチル (216 mg) を用いて実施例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 81 mg、収率 40%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80 (3H, s), 2.49-2.51 (3H, m), 4.00 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.47 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 6.98-7.12 (2H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.81-7.88 (2H, m), 8.51 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.89-8.91 (1H, m), 9.29 (2H, br), 1H 未検出.

10 (実施例 222)

N-メチル-1-[5-(4-メチル-3-チエニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メタンアミン 二塩酸塩

メチル { [5-(4-メチル-3-チエニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル } カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg) を用いて実施例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 125 mg、収率 67%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.71 (3H, s), 2.49-2.51 (3H, m), 3.98 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.49 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.16-7.23 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.79-7.86 (2H, m), 8.50-8.51 (1H, m), 8.87-8.89 (1H, m), 9.30 (2H, br), 1H 未検出.

(実施例 223)

3-[4-[(メチルアミノ)メチル]-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-2-イル] ベンゾニトリル 塩酸塩

{ [5-(3-シアノフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル (298 mg) を用いて実施例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶と

して得た（収量132mg、収率52%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.48–2.51 (3H, m), 3.98 (2H, brs), 6.65 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.51–7.65 (4H, m), 7.85–7.95 (3H, m), 8.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.88–8.90 (1H, m), 9.25 (2H, br).

（実施例224）

1-[5-(2-クロロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

{[5-(2-クロロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル (171mg) を用いて実施例219と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た（収量74mg、収率46%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, br), 4.01 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.40 (1H, br), 6.55 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.13–7.16 (1H, m), 7.35–7.40 (1H, m), 7.47–7.51 (2H, m), 7.61–7.65 (1H, m), 7.84–7.93 (2H, m), 8.57 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.89–8.91 (1H, m), 9.23 (2H, br).

（実施例225）

20 1-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル (110mg) を用いて実施例219と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た（収量58mg、収率56%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.48–2.51 (3H, m), 3.98 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.

1 3-7. 17 (2H, m), 7. 28-7. 36 (1H, m), 7. 62-7. 66 (1H, m), 7. 86-7. 95 (2H, m), 8. 61 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8. 89-8. 91 (1H, m), 9. 31 (2H, br), 1H 未検出.

5 (実施例 226)

1-[5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-

10 ブチル (105 mg) を用いて実施例 219 と同様の操作を行い、表題化合物を無色結晶として得た (収量 39 mg、収率 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 50-2. 51 (3H, m), 3. 99 (2H, brs), 6. 62 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7. 00-7. 06 (1H, m), 7. 27-7. 44 (2H, m), 7. 63-7. 67 (15 H, m), 7. 86 (1H, br), 7. 94-7. 97 (1H, m), 8. 65 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8. 90-8. 92 (1H, m), 9. 08 (2H, m).

(実施例 227)

1-[5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

{[5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸

tert-ブチル (103 mg) を用いて実施例 219 と同様の操作を行い、表
25 題化合物を無色結晶として得た (収量 32 mg、収率 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 47-2. 52 (3H, m), 3. 97 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 5. 10 (1H, br), 6. 64 (1H,

b r s), 7.15 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.34–7.36 (1H, m), 7.50–7.53 (1H, m), 7.62–7.67 (1H, m), 7.88 (1H, b r s), 7.95–7.98 (1H, m), 8.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 9.33 (2H, b r).

(実施例 228)

1 – [5 – (3 – フルオロフェニル) – 1 – (ピリジン – 3 – イルスルホニル) – 1H – ピロール – 3 – イル] – N – メチルメタンアミン 塩酸塩

{ [5 – (3 – フルオロフェニル) – 1 – (ピリジン – 3 – イルスルホニル) – 1H – ピロール – 3 – イル] メチル } メチルカルバミン酸 t e r t – ブチル (280 mg) を酢酸エチル (3 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素 – 酢酸エチル溶液 (6 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を 6% 炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下して塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル – ヘキサン = 1 : 1 → 9 : 1) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を淡黄色油状物として得た。得られた遊離塩基を酢酸エチルに溶解し、4 mol/L 塩化水素 – 酢酸エチル溶液を加えた後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルとヘキサンを用いて結晶化し、酢酸エチル – エタノールで再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (収量 84 mg、収率 35%)。

^1H – NMR (DMSO – d_6) δ : 2.49–2.51 (3H, m), 3.97 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.98–7.02 (2H, m), 7.27–7.33 (1H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 7.58–7.62 (1H, m), 7.80–7.87 (2H, m), 8.54 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.86–8.88 (1H, m), 9.06 (2H, b r).

(実施例 229)

N-メチル-1-[1-(フェニルスルホニル)-5-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 塩酸塩

- {[5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(170mg)、ピリミジン-5-イルボロン酸(123mg)、炭酸ナトリウム(147mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(46mg)を1,2-ジメトキシエタン(10mL)及び水(5mL)に加え、90℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサノール-酢酸エチル=4:1→1:3)で精製することにより、表題化合物のN-Boc体を無色油状物として得た。得られた油状物をメタノール(20mL)に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(2mL)を加えて70℃で30分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに懸濁してろ取することにより、表題化合物を無色粉末として得た(収量42mg、収率29%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.50(3H, m), 4.00(2H, t, J=5.8Hz), 6.71(1H, d, J=1.8Hz), 7.44-7.47(2H, m), 7.55-7.60(2H, m), 7.73-7.78(1H, m), 7.89(1H, d, J=1.8Hz), 8.62(2H, s), 9.18(2H, br), 9.23(1H, s).

(実施例230)

N-メチル-1-[1-(フェニルスルホニル)-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン 二塩酸塩

- {[5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(170mg)、ピリジン-3-イルボロン酸(244mg)、炭酸ナトリウム(294mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(92mg)を1,2-ジメトキシエタ

ン（10 mL）及び水（5 mL）に加え、90℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝1：1→1：3）で精製することにより、表題化合物のN-Boc体を無色油状物として得た。得られた油状物をメタノール（20 mL）に溶解し、4 mol/L塩化水素ー酢酸エチル溶液（4 mL）を加えて70℃で30分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をメタノール・テトラヒドロフラン混液に懸濁してろ取することにより、表題化合物を無色粉末として得た（収量77 mg、収率49%）。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.47 (3H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.98 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.45–7.58 (4H, m), 7.70–7.76 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.95–7.98 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.76 (1H, dd, $J=1.3, 5.3\text{ Hz}$), 9.34 (2H, br).

(実施例231)

{1-[5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン} フマル酸塩

- 20 {1-[5-ブromo-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル (369 mg)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸 (234 mg)、炭酸ナトリウム (265 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (48.9 mg) の1,2-ジメトキシエタン (15 mL) および水 (7.5 mL)
- 25 の懸濁液を105℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し

た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝1：4）で精製することにより、表題化合物のN-Boc体を得た。これをエタノール（5 mL）に溶解し、4 mmol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（2 mL）を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に

5 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）にて精製し、さらにHPLC（ODS、0.1%トリフルオロ酢酸含有水-0.1%トリフルオロ酢酸

10 含有アセトニトリル＝9：1→0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル）で精製することにより、表題化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。得られたトリフルオロ酢酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去することにより、表題化合物

15 の遊離塩基を得た（収量65 mg）。この遊離塩基（62 mg）を酢酸エチル（2 mL）に溶解し、フマル酸（17 mg）のメタノール（2 mL）溶液を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た（収量25 mg、収率7%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.75 (2H, s), 6.46 (3H, s), 7.20-7.28 (3H, s), 7.44-7.52 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 8.61 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.88-8.90 (1H, m), 3H 未検出。

(実施例232)

25 2, 2, 2-トリフルオロ-N-({1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル}メチル)エタンアミン トリフルオロ酢酸塩

2, 2, 2-トリフルオロ-N- ({ 1 - [(4 -メチルフェニル) スルホニ
ル] - 5 -フェニル- 1 H-ピロール- 3 -イル} メチル) アセトアミド (3 0
0 m g) のテトラヒドロフラン溶液 (1 5 m L) を 0 ° C に冷却し、ボランの 1 m
o l / L テトラヒドロフラン溶液 (2 . 8 4 m L) を加え、室温で 5 時間攪拌後、
5 5 0 ° C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1
→ 2 : 1) にて精製し、得られた油状物を分取 H P L C で精製した。減圧濃縮し、
その過程で析出した結晶をろ取した。結晶を酢酸エチルから再結晶し、表題化合
10 物を無色結晶として得た (収量 7 0 m g 、収率 2 0 %) 。

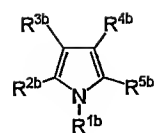
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2 . 3 5 (3 H, s) , 3 . 3 7 (2 H, q ,
 $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 0 2 (2 H, s) , 4 . 8 0 (2 H, b r) , 6 . 2 2
(1 H, d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 0 5 - 7 . 4 0 (9 H, m) , 7 . 5 0
(1 H, d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) .

15 実施例に記載した化合物の構造を表 2 5 ~ 表 3 3 に示す。

20

25

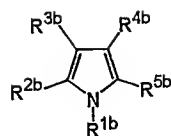
表 2 5



実施例番号	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	付加塩
117			H	CH ₂ NHMe	Cl	HCl
118			H	CH ₂ NHMe	Me	HCl
119			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
120			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
121			H	CH ₂ NHMe	Me	HCl
122			H	CH ₂ NHMe	Me	HCl
123			H	CH ₂ NHEt	Me	HCl
124			Me	CH ₂ NHMe	Me	HCl
125			n-Pr	CH ₂ NHMe	Me	HCl
126				CH ₂ NHMe	H	-
127			H	CH ₂ NHMe	Cl	HCl
128			H	CH ₂ NHMe	F	HCl
129			F	CH ₂ NHMe	Cl	HCl
130			F	CH ₂ NHMe	H	HCl
131			H	CH ₂ NHMe	Me	HCl
132			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
133			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
134			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl

表 2 6 に つ づ く。

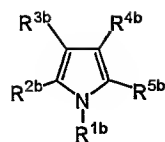
表 2 6



実施例番号	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	付加塩
135			H	CH ₂ NHMe	Me	2HCl
136			Cl	CH ₂ NHMe	Me	HCl
137		n-Bu	H	CH ₂ NHMe	H	HCl
138			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
139			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
140			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
141			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
142			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
143			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
144			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
145/146			H	CH ₂ NHMe	H	- / HCl
147/148			H	CH ₂ NHMe	H	- / HCl
149			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
150			H	CH ₂ NHMe	H	(COOH) ₂
151			H	CH ₂ NHMe	H	-
152			H	CH ₂ NHMe	H	HCl

表 2 7 につづく。

表 2 7



実施例番号	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5b}	付加塩
153			H	CH_2NHMe	H	HCl
154			H	CH_2NHMe	H	$0.5(\text{COOH})_2$
155			H	CH_2NHMe	H	HCl
156			H	CH_2NHMe	H	2HCl
157			H	CH_2NHMe	H	HCl
158			H	CH_2NHMe	H	2HCl
159			H	CH_2NHMe	H	2HCl
160			H	CH_2NHMe	H	HCl
161			H	CH_2NHMe	H	HCl
162			H	CH_2NHMe	H	HCl
163			H	CH_2NHMe	H	HCl
164			H	CH_2NHMe	H	HCl
165			H	CH_2NHMe	H	HCl

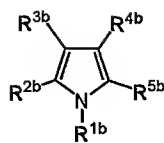
表 2 8 に つ づ く。

表 2 8

実施例番号	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	付加塩
166			H	CH ₂ NHMe	H	
167			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
168			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
169			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
170			H	CH ₂ NHMe	H	(COOH) ₂
171			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
172			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
173			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
174			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
175			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
176			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
177			Me	CH ₂ NHMe	H	2HCl

表 2 9 につづく。

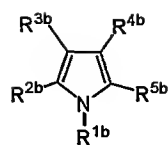
表 29



実施例番号	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	付加塩
178			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
179			Me	CH ₂ NHMe	H	2HCl
180			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
181			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
182			Me	CH ₂ NHMe	H	CF ₃ COOH
183			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
184			H	CH ₂ NHMe	Me	0.5(COOH) ₂
185			H	CH ₂ NHMe	Me	(COOH) ₂
186			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
187			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
188			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
189			H	CH ₂ NHMe	H	HCl

表 30 につづく。

表 3 0



実施例番号	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	付加塩
190			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
191			Me	CH ₂ NHMe	H	HCl
192			H	CH ₂ NHMe	H	-
193			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
194			H	CH ₂ NHMe	H	
195			H	CH ₂ NMe ₂	H	HCl
196			H	CH ₂ NMe ₂	H	HCl
197			H	CH ₂ NMe ₂	H	2HCl
198			Et	CH ₂ NHMe	H	HCl
199			i-Pr	CH ₂ NHMe	H	HCl
200			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
201			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
202			H	CH ₂ NHMe	H	HCl

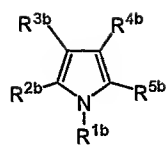
表 3 1 につづく。

表 3 1

実施例番号	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	付加塩
203			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
204			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
205			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
206			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
207			H	CH ₂ NHMe	H	-
208			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
209			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
210			H	CH ₂ NHMe	H	0.5(COOH) ₂
211			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
212			H	CH ₂ NHMe	H	2HCl
213			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
214			H	CH ₂ NHMe	H	

表 3 2 につづく。

表 3 2



実施例番号	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5b}	付加塩
215			H	CH_2NHMe	H	HCl
216			H	CH_2NHMe	H	HCl
217			H	CH_2NHMe	H	2HCl
218			H	CH_2NHMe	H	HCl
219			H	CH_2NHMe	H	2HCl
220			H	CH_2NHMe	H	2HCl
221			H	CH_2NHMe	H	2HCl
222			H	CH_2NHMe	H	2HCl
223			H	CH_2NHMe	H	HCl
224			H	CH_2NHMe	H	2HCl
225			H	CH_2NHMe	H	2HCl
226			H	CH_2NHMe	H	HCl
227			H	CH_2NHMe	H	2HCl

表 3 3 につづく。

表 3 3

実施例番号	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	付加塩
228			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
229			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
230			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
231			H	CH ₂ NHMe	Me	
232			H	CH ₂ NHCH ₂ CF ₃	H	CF ₃ COOH

(試験例 1)

プロトン・カリウム-アデノシントリホスファターゼ (H⁺, K⁺ -ATPase)

5 e) 阻害活性試験

ウォールマーク (Wallmark) らの方法 [Biochem. Biophys. Acta., 728, 31 (1983)] に準じて胃粘膜ミクロソーム画分をブタの胃から調製した。まず、胃体部を摘出後、水道水で洗浄した後、3 mmol/l 食塩水に浸し、ペーパータオルで粘膜表面を拭いた。胃粘膜を剥離し、
 10 細切後、1 mmol/l EDTA および 10 mmol/l トリス塩酸を含む 0.25 mol/l 蔗糖液 (pH 6.8) 中でポリトロン (キネマティカ) を用いてホモジナイズした。得られたホモジネートを 20,000 × g で 30 分間遠心分離後、上清を 100,000 × g で 90 分間遠心分離した。沈殿部を 0.25 mol/l 蔗糖液で懸濁後、7.5% フィコールを含む 0.25 mol/l 蔗糖液
 15 上に重層し、100,000 × g で 5 時間遠心分離した。両層の界面部画分を回

収し、0.25mol/l 蔗糖液で遠心洗浄を行った。

得られたミクロソーム画分はプロトン、カリウム-アデノシントリホスファターゼ標品として用いた。

- タンパク質濃度に換算して2.5 μ g/ml の酵素標品を含む50mmol/l /
- 5 1ヘプスートリス緩衝液 (5mmol/l 塩化マグネシウム、10mmol/l 塩化カリウム、10 μ mol/l バリノマイシン、pH=6.5) 40 μ l に、10%ジメチルスルホキシド水溶液に溶解した被験化合物5 μ l を加え、37℃で30分間インキュベートした。2mmol/l のアデノシントリホスフェート
- 10 トリス塩溶液 (50mmol/l 1ヘプスートリス緩衝液 (5mmol/l 塩化マグネシウム、pH6.5)) 5 μ l を加えることにより、酵素反応を開始した。37℃で20分間酵素反応を行い、マラカイトグリーン液 (0.12%マラカイトグリーン硫酸 (2.5mol/l) 溶液と7.5%モリブデン酸アンモニウムと11%Tween 20とを100:25:2の比率で混合した) 15 μ l を加え、反応を停止させた。室温で15分間放置後、生成した無機リンとマラカイト
- 15 グリーンとの反応物を610nmの波長で比色定量した。また、塩化カリウムの存在しない反応溶液中の無機リン酸量も同様に測定し、塩化カリウム存在下での無機リン酸量から差し引くことによって、プロトン、カリウム-アデノシントリホスファターゼ活性を測定した。コントロール活性値と被験化合物各濃度における活性値とから阻害率 (%) を求め、プロトン、カリウム-アデノシントリホス
- 20 ファターゼに対する50%阻害濃度 (IC₅₀) を求め、その結果を表34および表35に示す。

表34

実施例化合物	IC ₅₀ (μ M)
7	0.091
11	0.051
12	0.71

表 3 5

実施例番号	H ⁺ /K ⁺ -ATPase 阻害活性 (IC ₅₀ , nM)
3 0	4. 2
4 3	5 1
1 4 0	7 8
1 5 2	3 3
1 5 7	1 3
1 6 1	6 2
1 6 5	9. 0
1 6 6	2 2
2 0 4	8 6
2 2 0	3 6
2 2 5	8. 9

表 3 4 および表 3 5 の結果から、本発明の化合物 (I) は優れた H⁺ / K⁺ - ATPase 阻害活性を有することが分かる。

5

産業上の利用可能性

化合物 (I) は、優れたプロトンポンプ阻害作用を示すので、消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃 MALT リンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍等の臨床上有用な予防・治療剤；ヘリコバクター・ピロリ除菌剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤を提供することができる。化合物 (I) は、毒性が低く、水溶性、体内動態、薬効発現の面でも優れているので、医薬として有用である。さらに、化合物 (I) は、酸性条件下でも安定であるため、腸溶製剤にすることなく通常の錠剤等として経口投与することができる。このため、錠剤等の製剤を小さくすることができることから、嚥下力の弱い病人、特に、老人や小人に服用しやすくなるという利点を有する。しかも、

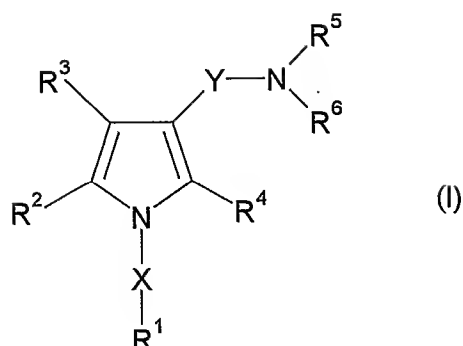
15

腸溶製剤のような徐放効果はないので、胃酸分泌抑制作用の発現が速く、痛み等の症状の改善が速い。

本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 4 - 2 8 9 1 6 9 および特願 2 0 0 5 - 4 4 7 4 0 を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含される。

請求の範囲

1. 式 (I)



[式中、XおよびYは、同一または異なって、結合手または主鎖が原子数1ない
 5 し20のスペーサーを、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されて
 いてもよい複素環基を、R²、R³およびR⁴は、同一または異なって、水素
 原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置
 換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてもよいフリル基、
 置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基、置換さ
 10 れていてもよいピリミジニル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニト
 ロ基を、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子または置換されてい
 てもよい炭化水素基を示す]で表される化合物またはその塩、またはそのプロド
 ラッグを含有してなるプロトンポンプ阻害薬。

15 2. Xが-SO₂-、-SO₂-N(R⁷)- (R⁷は水素原子または置換され
 てもよい炭化水素基を示す)、-N(R⁸)-SO₂- (R⁸は水素原子ま
 たは置換されていてもよい炭化水素基を示す)、-N(R⁹)- (R⁹は水素原
 子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または-O-である請求項1
 記載の阻害薬。

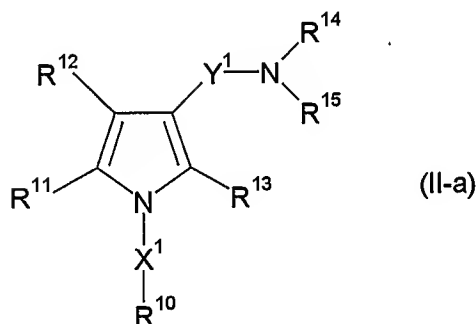
20

3. Xが-SO₂-である請求項1記載の阻害薬。

4. 請求項1記載のプロトンポンプ阻害薬を含有してなる、消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、
- 5 NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤。

10

5. 式 (II-a)



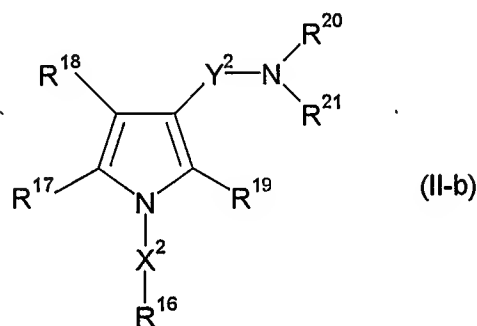
- [式中、X¹ は—SO₂—、—SO₂—N(R⁷)— (R⁷ は水素原子または置換されていてよい炭化水素基を示す)、—N(R⁸)—SO₂— (R⁸ は水素原子または置換されていてよい炭化水素基を示す)、—N(R⁹)— (R⁹ は水素原子または置換されていてよい炭化水素基を示す) または—O—を、
- Y¹ は置換されていてよいアルキレン基を、
- R¹⁰ は置換されていてよい炭化水素基または置換されていてよい複素環基を、
- 20 R¹¹ は水素原子、置換されていてよい炭化水素基、置換されていてよいチエニル基、置換されていてよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてよいフリル基、置換されていてよいピリジル基、置換されていてよいピラゾリ

ル基または置換されていてもよいピリミジニル基を、

$R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を（但し、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ は同時に水素原子ではない）、

- 5 $R^{1\ 4}$ および $R^{1\ 5}$ はそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物（但し、3-[[2, 3-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロール-4-イル]-2-メチル-L-アラニン メチルエステルを除く。）またはその塩。

10 6. 式 (II-b)



[式中、 X^2 は $-SO_2-N(R^7)-$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-N(R^8)-SO_2-$ (R^8 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-N(R^9)-$ (R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-O-$ を、

Y^2 は置換されていてもよいアルキレン基を、

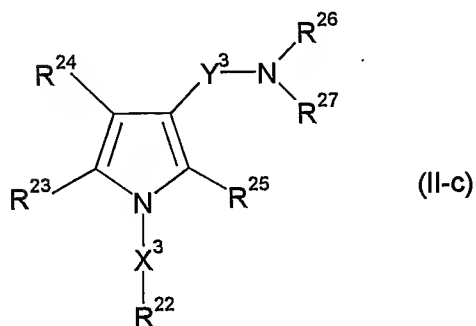
$R^{1\ 6}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、

$R^{1\ 7}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基または置換されていてもよいピリミジニル基を、

R^{18} および R^{19} はそれぞれ水素原子を、
 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^{17} は 1, 3-ジオキサインダン-6-イル基ではない] で表される化合物またはその塩。

5

7. 式 (II-c)



[式中、 X^3 は $-SO_2-$ を、

Y^3 はメチレン基 ($-CH_2-$) を、

10 R^{22} はアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいチエニル基を、

R^{23} は置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ [b] チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリ

15 ル基または置換されていてもよいピリミジニル基を、

R^{24} および R^{25} はそれぞれ水素原子を、

R^{26} は水素原子またはメチル基を、

R^{27} はメチル基を示す] で表される化合物またはその塩。

20 8. N-メチル-1-[1-(フェニルスルホニル)-5-(3-チエニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン、

N-メチル-1-[5-フェニル-1-(3-チエニルスルホニル)-1H-ピ

ロール-3-イル] メタンアミン、

N-メチル-1- (1- { [3- (メチルスルホニル) フェニル] スルホニル}
-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル) メタンアミン、

1- [1- (1-ベンゾチエン-2-イルスルホニル) -5-フェニル-1H-
5 ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン、

1- [5- (2-フルオロフェニル) -1- { [3- (メチルスルホニル) フェ
ニル] スルホニル} -1H-ピロール-3-イル] -N-メチルメタンアミン、

1- {5- (2-フルオロフェニル) -1- [(2-フルオロフェニル) スルホ
ニル] -1H-ピロール-3-イル} -N-メチルメタンアミンおよび

10 N-メチル-3- ({4- [(メチルアミノ) メチル] -2-フェニル-1H-
ピロール-1-イル} スルホニル) ベンズアミド

から選択される化合物またはその塩。

9. 請求項5～7のいずれか記載の化合物のプロドラッグ。

15

10. 請求項5～7のいずれか記載の化合物またはそのプロドラッグを含有して
なる医薬。

11. 消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellis
20 on) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD (Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に
起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および
25 予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレ
スによる上部消化管出血の抑制剤である請求項10記載の医薬。

1 2. 哺乳動物に対して、請求項5～7のいずれか記載の化合物またはそのプロ
ドラッグの有効量を投与することを特徴とする、消化性潰瘍、ゾリンジャー・エ
リソン (Z o l l i n g e r - E l l i s o n) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、
食道炎を伴わない胃食道逆流症 (S y m p t o m a t i c G a s t r o e s o
5 p h a g e a l R e f l u x D i s e a s e (S y m p t o m a t i c G
E R D))、NUD (N o n U l c e r D y s p e p s i a)、胃癌、胃M
A L Tリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレ
スによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療または予防方法；または消化性潰瘍、急性
ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制方
10 法。

1 3. 消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Z o l l i n g e r - E l l i s
o n) 症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (S y m p
t o m a t i c G a s t r o e s o p h a g e a l R e f l u x D i s e
15 a s e (S y m p t o m a t i c G E R D))、NUD (N o n U l c e r
D y s p e p s i a)、胃癌、胃M A L Tリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に
起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および
予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレ
スによる上部消化管出血の抑制剤を製造するための請求項5～7のいずれか記載
20 の化合物またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/335(2006.01), A61K31/40(2006.01), A61P1/00(2006.01), A61P1/04(2006.01), A61P35/00(2006.01), A61P43/00(2006.01), C07D409/04(2006.01), C07D409/12(2006.01), A61K31/4025(2006.01), C07D401/04(2006.01),
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D207/335(2006.01), A61K31/40(2006.01), A61P1/00(2006.01), A61P1/04(2006.01), A61P35/00(2006.01), A61P43/00(2006.01), C07D409/04(2006.01), C07D409/12(2006.01), A61K31/4025(2006.01), C07D401/04(2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD (STN), Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 03/28641 A2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 April, 2003 (10.04.03), Examples 1586, 1600 & EP 1432693 A2	5-7, 9, 10 8, 11
X A	SHUM, Patrick W., A convenient method for the synthesis of unsymmetrical 3,4-disubstituted pyrroles, Tetrahedron Letters, 1990, Vol.31, No.47, pages 6785 to 6788, compounds 7, 8	5 8, 11
A	JP 63-63678 A (Pfizer Inc.), 22 March, 1988 (22.03.88), Full text & EP 259085 A1 & US 5026715 A	1-11, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 December, 2005 (05.12.05)Date of mailing of the international search report
20 December, 2005 (20.12.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018572

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-30967 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 February, 1997 (04.02.97), Full text (Family: none)	1-11,13
P,X	WO 04/103968 A1 (APONETICS AG), 02 December, 2004 (02.12.04), Tables 1, 2, 8 (Family: none)	5-10
P,X	JP 2004-315511 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 November, 2004 (11.11.04), Examples 1586, 1600 (Family: none)	5-7,9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018572

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/4439(2006.01), C07D405/04(2006.01), C07D403/12(2006.01),
A63K31/506(2006.01), C07D417/12(2006.01), A61K31/428(2006.01),
A61K31/4155(2006.01), A61K31/4178(2006.01), C07D403/04(2006.01),
A61K31/501(2006.01), A61K31/41(2006.01), C07D487/04(2006.01),
A61K31/519(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61K31/4439(2006.01), C07D405/04(2006.01), C07D403/12(2006.01),
A63K31/506(2006.01), C07D417/12(2006.01), A61K31/428(2006.01),
A61K31/4155(2006.01), A61K31/4178(2006.01), C07D403/04(2006.01),
A61K31/501(2006.01), A61K31/41(2006.01), C07D487/04(2006.01),
A61K31/519(2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018572

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 12 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<Concerning the subject of search>

Claims 1-11 and 13 include extremely many compounds. However, it is considered that few of the claimed compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Thus, this search has been made about compounds disclosed, that is, about compounds wherein Y, Y¹, Y² and Y³ are each methylene.

As to claims 7 and 8, complete search has been made.

<Concerning claim 9>

Claim 9 involves the wording "prodrugs". However, what substances the wording "prodrugs" includes is non-obvious to a person skilled in the art, and it is not considered even in view of the description that the wording "prodrugs" is clearly defined.

Thus, the wording "prodrugs" makes the claim unclear.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **C07D207/335** (2006.01), **A61K31/40** (2006.01), **A61P1/00** (2006.01), **A61P1/04** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D409/04** (2006.01), **C07D409/12** (2006.01), **A61K31/4025** (2006.01), **C07D401/04** (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01), **C07D405/04** (2006.01), **C07D403/12** (2006.01) 続きあり

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **C07D207/335** (2006.01), **A61K31/40** (2006.01), **A61P1/00** (2006.01), **A61P1/04** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D409/04** (2006.01), **C07D409/12** (2006.01), **A61K31/4025** (2006.01), **C07D401/04** (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01), **C07D405/04** (2006.01), **C07D403/12** (2006.01) 続きあり

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 03/28641 A2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2003.04.10, 実施例 1586, 1600 & EP 1432693 A2	5-7, 9, 10 8, 11
X A	SHUM, Patrick W., A convenient method for the synthesis of unsymmetrical 3,4-disubstituted pyrroles, Tetrahedron Letters, 1990, Vol.31, No.47, p.6785-6788, 化合物 7, 8	5 8, 11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.12.2005

国際調査報告の発送日

20.12.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

3436

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2005年4月)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. **A61K31/506** (2006.01), **C07D417/12** (2006.01), **A61K31/428** (2006.01), **A61K31/4155** (2006.01), **A61K31/4178** (2006.01), **C07D403/04** (2006.01), **A61K31/501** (2006.01), **A61K31/41** (2006.01), **C07D487/04** (2006.01), **A61K31/519** (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. **A61K31/506** (2006.01), **C07D417/12** (2006.01), **A61K31/428** (2006.01), **A61K31/4155** (2006.01), **A61K31/4178** (2006.01), **C07D403/04** (2006.01), **A61K31/501** (2006.01), **A61K31/41** (2006.01), **C07D487/04** (2006.01), **A61K31/519** (2006.01)

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 12 は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲 1-11,13 は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT 6条の意味において明細書に裏付けられ、PCT 第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、Y,Y¹,Y²,Y³としてメチレン基を有するものについて行った。

また、請求の範囲 7,8 については、完全な調査を行った。

<請求の範囲 9 について>

同項には、「プロドラッグ」なる記載が用いられているが、かかる記載によってはいかなる物質が包含されるものであるのかが当業者にとって自明なものではないにもかかわらず、明細書の記載をみても、明確に定義されているものであるとは認められない。

したがって、かかる記載は請求の範囲の内容を不明瞭なものとする記載である。